

(19) 日本国特許庁 (J P) (12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2001-526228

(P2001-526228A)

(49) 公表日 平成13年12月18日 (2001.12.18)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	発明の名称	F I	特許請求の範囲
A 61 K 45/06		A 61 K 45/06	チロシン (参考)
31/439		31/439	4 C 08 4
31/485		31/485	4 C 08 6
A 61 P 25/20		A 61 P 25/20	
25/36		25/36	

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 79 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特表2000-525110 (P2000-525110)	(71) 出願人	ユーロセリテイク、エス、エイ、 ルクセンブルグ国 エル-2330 ルクセン ブルグ、ブルグナード ド ラ ベトル ツェ 122
(86) (22) 出願日	平成10年12月22日 (1998.12.22)	(72) 発明者	カイコ、ロバート、エフ。 アメリカ合衆国 08883 コネチカット州、 ウェストン、ノーフィールド ウッズ ロ ード 10
(86) 優先権主張日	平成11年7月1日 (1998.7.1)	(72) 発明者	コルツ、ロバート、ディー、 アメリカ合衆国 08482 コネチカット州、 ニュータウン、クリアビュー ドライブ 28
(31) 優先権主張番号	60/068,480	(74) 代理人	弁護士 平木 祐 祐 (外 1 名) 最終頁に続く
(32) 優先日	平成9年12月22日 (1997.12.22)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

(54) 発明の名称 オビオイド作動薬/拮抗薬の併用

(57) 要約

本発明は、一部には、経口的に鎮痛薬として有効な量のオビオイド作動薬と経口的に活性なオビオイド拮抗薬との組合せを含有する経口投与剤に關し、該オビオイド拮抗薬は、該組合せを経口投与する際には鎮痛薬として有効であるが、身体依存性薬物には關する比率で配合される。好ましくは、前記組合せ投与中に配合されるオビオイド拮抗薬の量は、身体依存性薬物中毒に少なくとも強やかに拒否的な「離脱」の症状 (例えば、性急運動症候群) を与えるものである。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 経口的に治療上有効な量のオビオイド作動薬と、オビオイド拮抗薬とを含有する経口投与剤であって、オビオイド拮抗薬がオビオイド作動薬の比が、この組合せを経口的に投与したときには鎮痛薬として有効であるが、オビオイド作動薬を通常の処方量と同等またはそれより多量に投与したときには身体依存性薬物に關する比率で配合することを特徴とする、上記の経口投与剤。

【請求項2】 経口投与剤中に含まれる拮抗薬の量が、通常の処方量の約2〜3倍のオビオイドを摂取する身体依存性中等症に關する経験を生じさせる、請求項1記載の経口投与剤。

【請求項3】 1種以上の製薬上許容される不活性賦形剤をさらに含有する、請求項1記載の経口投与剤。

【請求項4】 前記投与剤が1日2回または1日1回の基準で投与できるように持続放出性担体をさらに含有する、請求項1〜3のいずれか1項記載の経口投与剤。

【請求項5】 オビオイド作動薬がヒドロコドンで、オビオイド拮抗薬がナルトレキソンであり、ナルトレキソン対ヒドロコドンの比が約0.03:1〜約0.27:1である、請求項1〜4のいずれか1項記載の経口投与剤。

【請求項6】 オビオイド作動薬がヒドロコドンで、オビオイド拮抗薬がナルトレキソンであり、ナルトレキソン対ヒドロコドンの比が約0.05:1〜約0.20:1である、請求項1〜4のいずれか1項記載の経口投与剤。

【請求項7】 オビオイド作動薬または鎮痛薬がモルヒネ、ヒドロモルヒネ、ヒドロコドン、オキシコドン、コデイン、レボルファンール、メペリジン、メタドン、およびこれらの混合物からなる群より選択され、オビオイド拮抗薬がナルトレキソン、ナロキソン、ナルメフェン、シクラジン、レバロルファン、およびこれらの混合物からなる群より選択される、請求項1〜4のいずれか1項記載の経口投与剤。

【請求項8】 オビオイド拮抗薬がナルトレキソンである、請求項1〜4のいずれか1項記載の経口投与剤。

【請求項9】 NSAID、COX-2阻害剤、アセトアミノフェン、アスピリン、NDA受容体拮抗薬、NMDA受容体活性化の主要な細胞内結果をブロックする薬物、鎮痛薬、去痰薬、うっ血除去薬、抗ヒスタミン薬、およびこれらの混合物からなる群より選択される追加の非オピオイド薬物をさらに含有する、請求項1～8のいずれか1項記載の経口投薬剤。

【請求項10】 オピオイド拮抗薬がナルトレキソンであり、オピオイド作動薬が、ナルトレキソン：ヒドロコドン比が約0.03:1から約0.27:1までのヒドロコドン、ナルトレキソン/オキシコドン比が約0.037:1から約0.206:1までのオキシコドン、ナルトレキソン/コデイン比が約0.005:1から約0.044:1までのコデイン、ナルトレキソン/ヒドロモルフォン比が約0.148:1から約1.185:1までのヒドロモルフォン、ナルトレキソン/レボルファンオール比が約0.278:1から約2.222:1までのレボルファンオール、ナルトレキソン/メペリジン比が約0.0037:1から約0.0236:1までのメペリジン、ナルトレキソン/メタドン比が約0.056:1から約0.444:1までのメタドン、およびナルトレキソン/モルヒネ比が約0.018:1から約0.148:1までのモルヒネからなる群より選択される、請求項1～4および9のいずれか1項記載の経口投薬剤。

【請求項11】 オピオイド拮抗薬がナルトレキソンであり、オピオイド作動薬が、ナルトレキソン：ヒドロコドン比が約0.05:1から約0.20:1までのヒドロコドン、ナルトレキソン/オキシコドン比が約0.056:1から約0.222:1までのオキシコドン、ナルトレキソン/コデイン比が約0.0083:1から約0.033:1までのコデイン、ナルトレキソン/ヒドロモルフォン比が約0.222:1から約0.889:1までのヒドロモルフォン、ナルトレキソン/レボルファンオール比が約0.417:1から約1.567:1までのレボルファンオール、ナルトレキソン/メペリジン比が約0.0056:1から約0.022:1までのメペリジン、ナルトレキソン/メタドン比が約0.083:1から約0.33:1までのメタドン、およびナルトレキソン/モルヒネ比が約0.028:1から約0.11:1までのモルヒネからなる群より選択される、請求項1～4および9のいずれか1項記載の経口投薬剤。

【請求項12】 経口オピオイド製剤の経口服用を防止する方法であって、経口的に鎮痛薬として有効な量のオピオイド作動薬を含む経口投薬剤を調製す

ること、および経口投薬剤が、経口投与したときには鎮痛薬として有効であるが、オピオイド作動薬と通常の処方量と同量またはそれより多量に投与したときには身体依存性ヒト被験者に検出されるような、オピオイド作動薬に対する比率でオピオイド拮抗薬を該投薬剤中に配合すること、を含んでなる上記方法。

【請求項13】 経口投薬剤中に含まれる拮抗薬の量が、通常の処方量の約2～3倍のオピオイドを摂取する身体依存性中毒者に健康の悪化を生じさせる、請求項12記載の方法。

【請求項14】 オピオイド作動薬がヒドロコドンで、オピオイド拮抗薬がナルトレキソンである、請求項12記載の方法。

【請求項15】 ナルトレキソン対ヒドロコドンの比が約0.03:1～約0.27:1である、請求項12記載の方法。

【請求項16】 ナルトレキソン対ヒドロコドンの比が約0.05:1～約0.20:1である、請求項12記載の方法。

【請求項17】 オピオイド作動薬または鎮痛薬がモルヒネ、ヒドロモルヒネ、ヒドロコドン、オキシコドン、コデイン、レボルファンオール、メペリジン、メタドン、およびこれらの混合物からなる群より選択され、オピオイド拮抗薬がナルトレキソン、ナロキソン、ナルメフェン、シクラゾシン、レバロルファン、およびこれらの混合物からなる群より選択される、請求項12記載の方法。

【請求項18】 前記経口投薬剤中にNSAID、COX-2阻害剤、アセトアミノフェン、アスピリン、NMDA受容体拮抗薬、NMDA受容体活性化の主要な細胞内結果をブロックする薬物、鎮痛薬、去痰薬、うっ血除去薬、抗ヒスタミン薬、およびこれらの混合物からなる群より選択される追加の非オピオイド薬物を配合することとをさらに含む、請求項12～17のいずれか1項記載の方法。

【請求項19】 前記経口投薬剤が1日2回または1日1回の基準で投与できるように、持続放出性剤体を用いて該投薬剤の形態を調整することをさらに含む、請求項12～18のいずれか1項記載の方法。

【請求項20】 オピオイド拮抗薬がナルトレキソンであり、オピオイド作動薬が、ナルトレキソン：ヒドロコドン比が約0.03:1から約0.27:1までのヒドロコドン、ナルトレキソン/オキシコドン比が約0.037:1から約0.206:1までのオキシ

シコドン、ナルトレキソン/コデイン比が約0.005:1から約0.044:1までのコデイン、ナルトレキソン/ヒドロモルフォン比が約0.148:1から約1.185:1までのヒドロモルフォン、ナルトレキソン/レボルファノール比が約0.278:1から約2.222:1までのレボルファノール、ナルトレキソン/メペリジン比が約0.0037:1から約0.0296:1までのメペリジン、ナルトレキソン/メタドン比が約0.056:1から約0.444:1までのメタドン、およびナルトレキソン/モルヒネ比が約0.018:1から約0.148:1までのモルヒネからなる群より選択される、請求項12および17～19のいずれか1項記載の方法。

【請求項21】 オピオイド拮抗薬がナルトレキソンであり、オピオイド作動薬が、ナルトレキソン:ヒドロコドン比が約0.05:1から約0.20:1までのヒドロコドン、ナルトレキソン:オキシコドン比が約0.056:1から約0.222:1までのオキシコドン、ナルトレキソン/コデイン比が約0.0083:1から約0.033:1までのコデイン、ナルトレキソン/ヒドロモルフォン比が約0.222:1から約0.889:1までのヒドロモルフォン、ナルトレキソン/レボルファノール比が約0.417:1から約1.667:1までのレボルファノール、ナルトレキソン/メペリジン比が約0.0056:1から約0.022:1までのメペリジン、ナルトレキソン/メタドン比が約0.083:1から約0.33:1までのメタドン、およびナルトレキソン/モルヒネ比が約0.028:1から約0.11:1までのモルヒネからなる群より選択される、請求項12および17～19のいずれか1項記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

オピオイドは、オピオイド作動薬としても知られているもので、アヘンやモルヒネのような性質を示す薬物の1グループである。オピオイドは主に中程度の強い強力な鎮痛薬として使用されるが、他にも多くの薬理作用を有しており、例えば、鎮痛作用、呼吸抑制作用、気分の変化、意識の低下を起こさない精神混濁などを示す。オピオイドは脳や他の組織にある立体特異的で細胞性の結合部位と相互作用して、作動薬として機能する。内在性のオピオイド様ペプチドが特に中枢神経系の領域に存在しており、痛み、運動、気分および行動、神経内分泌学的機能の調節に関与していると推測される。アヘンは20種類を上回る種々のアルカロイドを含有する。モルヒネ、コデインおよびバペリンはこのグループに属している。

【0002】

19世紀の中頃までに、粗製のアヘン製剤ではなく純粋なアルカロイド（例：モルヒネ）の使用が医療分野全体に広まり始めた。モルヒネの非経口使用はより重症のさまざまな強迫的薬物使用を生じる傾向があった。オピオイドに関する医学的問題から、耐性を生じる可能性のない鎮痛薬の研究が促進されるようになった。1967年頃までに、モルヒネ様薬物と、拮抗薬と、その後「混合作動薬-拮抗薬」と呼ばれたものの複雑な相互作用は、オピオイドおよびその関連薬物の2以上のタイプの受容体の存在を仮定することで最もよく説明できると、研究者らにより結論づけられた。モルヒネ様作用を有する新しい完全合成物質の出現により、「オピオイド」という用語は一般的に、オピオイド受容体の亜種のいずれかと立体特異的に結合してアゴニスト作用を生じる全ての外国産物質の総称として用いられたものである。

【0003】

オピオイドの反復使用に伴う耐性と身体的依存性の発現の可能性はあらゆるオピオイド薬物に特徴的な性質であり、精神的依存性（すなわち、耐性）を生じる可能性は、たとえ医師用薬が稀であっても、オピオイドによる疼痛治療をおこなううえで重大な関心事の一つとなっている。オピオイドの使用に関連した

もう一つの重大な問題は、気晴らしを目的として疼痛患者から（患者ではない）別人、例えば麻酔中患者にこれらの薬物が投与することである。

#### 【0004】

オピオイドの総合的な乱用可能性はただ一つの要因によって確立されるものではない。実際、各種の要因が存在し、例えば、薬物の中止が薬物を見つけようとする行動をとらせるのに十分な苦痛を引き起こす種類の身体的依存性を生じる薬物の能力、他の麻薬の中止により生じる禁断症状を抑制する能力、モルヒネや他のオピオイドにより生じる多幸感と同様の多幸感を誘発する程度、薬物を通常の治療範囲を超えて投与したときに起こる癖性のパターン、水溶性のような薬物の物理的性質などがある。そのような物理的性質により、その薬物が腸管が経路によって乱用されようであるか否かを判定することができる。

#### 【0005】

米国では、強迫的薬物常習者を規制する努力として、強迫的薬物常習者の疼痛治療にオピオイドを使用することに制限を設けることで、薬物の入手可能性を抑えることが含まれている。実際、医師は、このような薬物に対して精神的依存性（すなわち、取崩性）を発現する傾向があると疑われる人達にさえ強力なオピオイド鎮痛薬を投与するという選択に直面する場合がしばしばある。この問題のため、乱用の可能性がない別の薬物で十分である場合はこれらの患者にオピオイドを投与すべきでないこと、さらにこれらの患者には薬物を非経口的に自己投与させないようにすべきで、一度に二三日分しか処方しないようにすべきことが警告された。

#### 【0006】

オピオイドの常用および依存性が生ずるには少なくとも3つの基本的なパターンが確認されている。第1のパターンは、個人の薬物使用が医学的治療に關係して始まり、薬物が例えば医師から供給されることによるものである。第2のパターンは、経験的または「気晴らし」的薬物使用から始まって、使用回数が次第に増えていくというものである。第3のパターンは、薬物使用が前記の方法のいずれかで始まるが、その後、体制化された戒断治療プログラムから得られるメタドンのような経口オピオイドに移るというものである。

#### 【0007】

耐薬性とは、同じレベルの禁断または多幸感を達成するために、ある期間にわたってオピオイドの用量を増加する必要があること、または同量の反復投与によって禁断、多幸感または他のオピオイド効果の低下が観察されることを意味する。オピオイドの呼吸抑制、鎮痛、鎮静、嘔吐、多幸感作用に対して顕著な耐薬性が生じることはわかっている。しかしながら、この耐薬性が常習者または疼痛治療の必要な患者において発生する速度は使用パターンに依存している。オピオイドを頻繁に使用する場合は、用量の増加が必要でありうる。耐薬性はオピオイドのすべての効果に対して同等にまたは同一速度で発生するものではない。呼吸抑制作用に対して高い耐性を示す使用者でさえ鎮痛や便秘症を呈し続ける。オピオイドに対する耐性はたいてい禁断症状がなくなるときに消失する。

#### 【0008】

身体的依存性はオピオイドの反復投与または長時間の使用により発生しうる。身体的依存性はオピオイド使用の中止後に徐々に現れるか、または麻薬拮抗薬の投与後すぐ（例えば20分以内）に現れる（「性急型禁断症状」という）。依存性が確立されている薬物、その使用期間および投与量に応じて、禁断症状の回数、種類、持続期間および重症度はさまざまに変化する。最も普通に見られる禁断症状としては、食欲不振、体重減少、瞳孔拡大、異常な発汗と交互に起こる悪寒、腹部の痙攣、悪心、嘔吐、耐薬性、流涙、尿瀦、尿痛、鼻漏、および心拍数の増加が挙げられる。典型的には、禁断症状は最後に投与してから24～28時間後に発生し、3日ごろに最大強度に達し、3週目まで軽減しない可能性がある。

#### 【0009】

オピオイドに対する精神的依存性（すなわち、取崩性）は、多幸感や、例えば心理社会経済的圧力からの逃避を達成する方向に向かう、薬物を見つけようとする行動により特徴づけられる。中毒者は非医療目的で、また、自己危害に直面して、オピオイドを投与し続けるであろう。

#### 【0010】

薬理学的には、オピオイド拮抗薬は一般にオピオイド作動薬のあらゆる作用効果をブロックするか逆転させるものである。オピオイド拮抗薬の一つの用途は、

オピオイドを中毒者に投与した際に預れる可能性のある多幸感作用をブロックするために、ナルトレキソン(naltrexone)で1日1回処置するものである。低用量のオピオイド拮抗薬は、個体がオピオイドに対して身体的依存性を示すか否かを判定するために使用されている。最も一般的には、オピオイド作動薬を過剰投与された個体に対してオピオイド効果を減衰させるためにオピオイド拮抗薬が使用される。

【0011】

以前に当該分野では、オピオイド鎮痛薬に伴う乱用性を防止しようとする試みがなされた。典型的には、一定量のオピオイド鎮痛薬は、同量を経口投与したときと比べて非経口投与したときの方が効力が強い。したがって、流行している経口投薬の乱用様式の一つは、その剤形からオピオイドを抽出し、その後「乾燥感」を得るために（「適当な」注射用ビュレットを用いて）オピオイドを注射するというものである。したがって、乱用を抑える試みは次のことに集中していた。すなわち、経口的には活性でないが、ある人がオピオイドを溶解して非経口的にそれを投与しようとする場合にオピオイドの鎮痛効果を実質的にブロックするオピオイド拮抗薬を経口投薬剤形中に配合することである。

【0012】

例えば、Sanofi-SintropからTalwin（登録商標）*ix*として市販されて米国で入手できる錠剤には、ペンタゾシンとナロキソンの組合せが利用されている。Talwin *in*（登録商標）*ix*には50mg塩基に等しい塩酸ペンタゾシンおよび0.5mg塩基に等しい塩酸ナロキソンが含まれている。Talwin（登録商標）*ix*は中程度から重症の疼痛の緩和に効果があると表示されている。この組合せ剤中に存在するナロキソンの量は経口摂取したときには何の作用も示さず、ペンタゾシンの薬理作用を妨害しない。ところが、この量のナロキソンを注射により投与すると、麻薬性鎮痛薬に対する強い拮抗作用が認められた。こうして、ナロキソンの配合は、経口投薬剤形を可溶化して注射したときに起こる経口ペンタゾシンの不正な使用形態を制限することを意図したものである。したがって、この投薬剤形は以前の経口ペンタゾシン製剤よりも不正な非経口使用の可能性が少ない。しかしながら、それは依然として経口による患者の不正な使用および乱用を受けやすく、例えば、患者が

一度に複数回分の用量を摂取する場合である。

【0013】

Sunshineらは、Clin. J. Pain, 1988, 4: 35-40（「経口投与後のペンタゾシン対ペンタゾシン-ナロキソン併用の鎮痛効果」）において、ペンタゾシン50mgの鎮痛効果に及ぼす0.5mgナロキソンの添加の影響を報告した。この併用は、疼痛強度差の合計（SPID）に関して、また、4時間目の緩和および疼痛強度差（PID）に関してペンタゾシンより著しく効果のないことが見出された。中程度の悪寒疼痛を有する患者の場合、この併用はSPIDに関してと3および4時間目の緩和およびPIDに関してペンタゾシンより疼痛緩和が有意に低かった。重度の悪寒疼痛を有する患者においては、ペンタゾシンとペンタゾシン-ナロキソン併用との間に有意差はなかった。

【0014】

Wongらは、J. Clin. Pharmacol., 1981, 21: 162-8（「経口鎮痛薬の交差および平行研究」）において、慢性疼痛患者の交差研究でのパーコダイン（Percodan：登録商標）（オキシコドンHCl 4.5mg、オキシコドンチレフタレート0.28mg、アスピリン224mg、フェナセチン160mgおよびカフェイン32mgを含む）単剤およびブラシーボと比較したときのナロキソン0.25mgとパーコダインとの併用を報告した。この併用は試験の後半時間では鎮痛毎時パラメーターのほとんどに関してパーコダイン単剤よりも低い平均スコアを有していた。しかし、経絡変数に関しては、この併用はブラシーボまたはパーコダイン単剤のいずれとも有意差を示さなかった。

【0015】

疼痛治療のためにブプレノルフィンとナロキソンを一定割合で組合せたもの（*engenic*（登録商標）*ix*, Reckitt & Colman）がニュージーランドで1991年に導入された。

【0016】

ドイツでは重度の疼痛の管理のため1978年以来チリジン（50mg）とナロキソン（4mg）からなる一定の併用療法が利用可能になっている（*Valorun*（登録商標）*ix*, Goed *acke*）。これらの薬物を併用することの論理的根拠は、有効な疼痛緩和と、モルヒネ受容体でのナロキソン瞬時拮抗作用によるチリジン中毒の予防にある。

## 【0017】

米国特許第3,773,955号(Pachterら)には、非経口投与時には鎮痛、多幸感、または身体的依存性を起こさず、それにより鎮痛薬の非経口乱用を防止できる、経口的に有効な鎮痛組成物が記載されている。この種の組成物は鎮痛薬の経口乱用につき約0.1〜10mgのナロキソンを含んでいた。この文献はオピオイドの経口乱用に関心をもっていなかった。

## 【0018】

米国特許第3,483,667号(Lewensteinら)には、ナロキソンとモルヒネまたはオキシモルファンを含む組成物が記載されており、この組成物は幻覚のような副作用を発生させずに強力な鎮痛効果を発揮するとされている。

## 【0019】

米国特許第4,457,933号(Gardtonら)には、鎮痛薬のオピオイドを比較的に低い特定の範囲でナロキソンと組み合わせることにより、オキシコドン、プロポキシエンおよびベンタンジンなどの強力な鎮痛薬の経口および非経口の両方の乱用可能性を減少させる方法が記載されている。2.5〜5:1(重量比)の比を有するオキシコドン-ナロキソン組成物および16〜40:1(重量比)の比を有するベンタンジン-ナロキソン組成物が好ましいものであった。オピオイドと併用されるべき用量のナロキソンは、オピオイドの経口鎮痛活性に実質的に影響を及ぼさず、オピオイドの経口または非経口乱用の可能性を実質的に排除すると述べられている。

## 【0020】

米国特許第4,592,835号(Lewis)には、舌下投与に有効な量のアプレノルフィンをナロキソンと共に投与することによる疼痛の治療方法が記載されている。Lewisによれば、ナロキソンとアプレノルフィンの投与量比は、非経口投与の場合が1:3〜1:1、舌下投与の場合が1:2〜2:1である。

## 【0021】

当分野においては、経口オピオイド製剤は、非経口投与のみならず、患者や中毒者が薬物乱用の間に処方量より多い経口量を経口的に自己投与する場合には経口によっても乱用されることが次第に認識されてきた。したがって、経口投与可能で、経口乱用の可能性が低い疼痛治療用の製剤を開発する必要がある。

## 【0022】

本発明らの知るかぎりでは、経口的に併用した場合に鎮痛薬として有効であるが、身体依存性被験者には認められる、ある比率のオピオイド作用薬とオピオイド拮抗薬はこれまで認識されていない。

## 【0023】

## 本発明の目的および概要

本発明の目的は、市販されている従来の投薬剤形よりも経口投与によって乱用の可能性が低くなるオピオイド鎮痛薬の経口投薬剤形を提供することである。

## 【0024】

本発明の更なる目的は、治療的痛覚消失を付与し、さらに身体依存性被験者が多量(例えば、通常の処方量の2〜3倍ほど)のオピオイドを摂取したり投与されたときには拒否的な「嫌悪」体験を与える方法ならびにオピオイド鎮痛薬の経口投薬剤形を提供することである。

## 【0025】

本発明の更なる目的は、通常の処方量より多い量(例えば、通常の処方量の約2〜3倍)のオピオイドを摂取する非身体依存性被験者において、拮抗薬不在下の同量のオピオイドと比べたときほど正の強化(positively reinforcing)を与えないやり方で治療的痛覚消失を付与する方法ならびにオピオイド鎮痛薬の経口投薬剤形を提供することである。

## 【0026】

本発明の更なる目的は、オピオイド鎮痛薬の経口投薬剤形を用いて、該投薬剤形の経口乱用可能性を低下させながらヒト患者の疼痛を治療する方法を提供することである。

## 【0027】

本発明の更なる目的は、経口乱用可能性が低くなるようなオピオイド鎮痛薬の経口投薬剤形を開発する方法を提供することである。

## 【0028】

前記および他の目的は本発明によって達成される。本発明は、一部には、経口的に併用した場合に鎮痛薬として有効であるが、身体依存性被験者には認められる

、オピオイド拮抗薬とオピオイド作動薬（鎮痛薬）のある比率が存在する、という驚くべき知見に基づいている。本発明者らの知るかぎりでは、このことは当業者、例えば、麻薬中毒学者、鎮痛学者、臨床薬理学者によってさえ考慮されたことがない。ある組合せ製剤（拮抗薬／作動薬の組合せ）が、ある集団（疼痛患者）には本質的に治療的であるのに、通常の処方量と同量またはそれより多量（例えば、通常の処方量の約2～3倍）のオピオイドを投与した場合に別の集団（例えば、身体依存性被験者）には受け入れられない（嫌われる）ということはあるべきことである。

#### 【0029】

本発明は、一部には、オピオイド鎮痛薬による鎮痛効力を維持する比率であるが、患者における直接測定により、またはヒト被験者におけるオピオイド効力（痛覚消失）の1以上の代理指標の使用により評価したとき、痛覚消失をやや低下させる比率で、経口的に鎮痛有効量のオピオイド作動薬とオピオイド拮抗薬を含有する経口投薬剤形に関する。オピオイド効力（痛覚消失）の代理指標として、鎮静、呼吸速度および／または瞳孔の大きさ（瞳孔測定による）、および「薬効」のための視覚アナログスケール（visual analogue scale: VAS）が挙げられる。このような代理指標は、共存量のオピオイド拮抗薬を用いないでオピオイドを同量使用したときに比べて、オピオイド効果の低下を示す方向での影響を受ける。

#### 【0030】

オピオイドがヒドロコドンで、拮抗薬がナルトレキソンである好ましい実施形態においては、経口投薬剤形が二価石炭塩の形のヒドロコドンと塩酸塩の形のナルトレキソンを含む。

#### 【0031】

オピオイドがヒドロコドンで、拮抗薬がナルトレキソンである好ましい実施形態においては、ナルトレキソン対ヒドロコドンの重量比を約0.09～0.27:1とすることが好ましく、約0.05～0.20:1とすることがより好ましい。

#### 【0032】

本発明は、オピオイド鎮痛薬による鎮痛効力を維持する比率であるが、患者に

おける直接測定により、またはヒト被験者におけるオピオイド効果の1以上の代理指標の使用により評価したとき、痛覚消失をやや低下させる比率で、経口的に鎮痛有効量のオピオイド作動薬とオピオイド拮抗薬を含有する経口投薬剤形を調整することを含んでなる、被験者による経口オピオイド製剤の経口乱用を防止する方法に関する。前記経口投薬剤形が身体依存性被験者によって比較的多量に（例えば、通常の処方量の約2～3倍）摂取される場合には、その使用は身体依存性被験者に嫌われ、かつ非身体依存性ヒト被験者においては（単独で摂取された）オピオイドほどに正の強化を与えないことが好ましい。

#### 【0033】

本発明はまた、オピオイド鎮痛薬による鎮痛効力を維持する比率であるが、患者における直接測定によって、またはヒト被験者におけるオピオイド効果の1以上の代理指標の使用によって痛覚消失をやや低下させる比率で、経口的に鎮痛有効量のオピオイド作動薬とオピオイド拮抗薬と共に経口投与することを含んでなる治療方法に関する。

#### 【0034】

本発明はさらに、一部には、経口的に鎮痛有効量のオピオイド作動薬と経口的に活性なオピオイド拮抗薬の組合せを含む経口投薬剤形に関し、オピオイド拮抗薬は、(i)経口投与した際に鎮痛剤剤形から引き出される痛覚消失のレベルを非治療レベルにまで低減させない量で、かつ(ii)身体依存性被験者が通常の処方量の少なくとも2倍（しばしば処方量の2～3倍またはそれ以上）の量を一度に摂取しようとするとき、オピオイド拮抗薬の存在しない同量のオピオイドに比べて、身体依存性被験者に少なくとも穏やかに拒否的な「嫌悪」の経験（例えば、急性禁断症状）を与える量で含まれる。好ましくは、前記経口投薬剤形に含まれるナルトレキシソンの量は、非身体依存性オピオイド中毒者に、拮抗薬の存在しない同様の経口投薬剤形よりも少ない正の強化（例えば、より少ない「嗜好」）を与える量である。好ましくは、前記製剤は経口投与したときに効果的な痛覚消失をもたらすものである。

#### 【0035】

本発明によって、「患者における直接測定により、またはヒト被験者における

オピオイド鎮痛効力の1以上の代理指標の使用により評価したとき、痛覚消失を  
 やや低下させる」という表現は、疼痛患者が、本発明に従って投与された製剤  
 (すなわち、オピオイド作動薬/拮抗薬の組合せ)と、同量のオピオイド作動薬  
 を含むがオピオイド拮抗薬を含まない同様の製剤と、の間の差に気づくかまた  
 は容易には気づかないが、その組合せから鎮痛効果を得ていることを意味する。  
 本発明に従って投与される製剤の薬理学的効果(痛覚消失)は、例えば、發投薬  
 剤形を投与してから連続した時間後に患者によって報告された鎮痛薬アンケート  
 からのスコアによって説明することができる。痛覚消失の種別指標としては、疼  
 痛強度差の合計(SPID)および全疼痛緩和(TOTPAR)が含まれる。

#### 【0036】

好ましい実施形態において、前記投薬剤形に含まれるオピオイド拮抗薬の量は  
 、「薬効」のための視覚アナログスケール(VAS)のような代理指標によって測定  
 したとき、経口投与した際に該投薬剤形から引き出される痛覚消失のレベルを臨  
 床上有意に低下させる量である。他の実施形態において、経口投薬剤形に含ま  
 れるオピオイド拮抗薬の量は、経口投与した際に該投薬剤形から引き出される痛  
 覚消失のレベルをそれとわかるほどに低下させるが、痛覚消失のレベルを治療  
 レベル以下にまで低下させないものである。

#### 【0037】

好ましくは、経口投薬剤形に含まれる拮抗薬の量は、非身体依存性オピオイド  
 被験者に、拮抗薬を含まない同様の経口投薬剤形よりも少ない量の強化(例えば  
 、より少ない「嗜好」)を与えるものである。

#### 【0038】

本発明はまた、ヒト患者の疼痛の治療を要したオピオイド鎮痛薬の経口投薬  
 剤形の調製方法に関する。この方法は、オピオイド鎮痛薬による鎮痛効力を維持  
 する比率であるが、患者における血液測定によりまたはヒト被験者における前投  
 消失の1以上の代理指標の使用により評価したとき痛覚消失をやや低下させる  
 比率で、経口的に鎮痛有効量のオピオイド作動薬をオピオイド拮抗薬と組み合わ  
 せて、経口投薬剤形の経口乱用の可能性を最小にする様式で行われる。特定の  
 実施形態において、この組合せは、経口投与した場合に、(同量のオピオイド単

独と比べて)該投薬剤形から引き出される痛覚消失のレベルの臨床的に有意な低  
 下をもたらし、また、身体依存性被験者が通常の処方量つまり常用量より多いオ  
 ピオイドを摂取するときには該被験者が少なくとも穏やかに拒否的な「就眠」の  
 経験(例えば、性意阻害新症状)を与える。この被験者は例えば通常の処方量よ  
 り多量(例えば、少なくとも2〜3倍)を一度に摂取することによって多量感(「  
 恍惚感」)を得ようとする麻薬中毒者でありうる。前記投薬剤形に含まれる量  
 のオピオイド拮抗薬は、薬効のための視覚アナログスケール(VAS)のような薬理  
 学的パラメーターによって測定したとき、経口投与時に該投薬剤形から引き出さ  
 れる痛覚消失のレベルを低下させるか、またはそれとわかるほどに低下させる  
 るが、それにもかかわらず効果的な痛覚消失を該投薬剤形に与えることが好まし  
 い。前記方法の好ましい実施形態において、オピオイド拮抗薬の用量はオピオイ  
 ドの鎮痛効果の代理指標に認めうる程度に影響を与える量である。好ましい実施  
 形態において、経口投薬剤形に含まれる量の拮抗薬は、非身体依存性オピオイド  
 被験者に、拮抗薬を含まない同様の経口投薬剤形よりも少ない量の強化(例えば  
 、より少ない「嗜好」)を与えるものである。

#### 【0039】

ここに記載する本発明の薬物組合せを含む経口医薬組成物は錠剤、液剤、トロ  
 ーズ剤、ロゼンジ剤、水性または油性懸濁剤、分散性の粉末、顆粒、マトリック  
 ス球体または被覆不溶性ビーズを含む多粒子製剤、乳剤、硬質または軟質カプ  
 セル剤、シロップ剤またはエリキシル剤、微粒子(例：マイクロカプセル、マイ  
 クロスフェアなど)、パッカリング剤などでありうる。本発明の投薬剤形は当業者  
 に公知のどのような望ましい製薬上許容される量剤を含んでいてもよい。前記  
 投薬剤形はさらに、オピオイド作動薬とオピオイド拮抗薬の即時放出を提供する  
 ことができる。好ましい実施形態では、前記投薬剤形がオピオイド作動薬の持続  
 放出を提供し、かつオピオイド拮抗薬の用量の一部または全部を(i)即時放出形  
 態、(ii)持続放出形態、または(iii)即時放出および持続放出の両形態で提供す  
 る。かかる実施形態はさらにオピオイド作動薬の一部を即時放出形態で含んでい  
 る。持続放出は医薬製剤の分野の当業者に知られた製剤化/製造法に従っ  
 て、例えば、オピオイド作動薬とオピオイド拮抗薬を含むマトリックス中に持続



放出性相体を配合することにより、またはオピオイド作動薬とオピオイド拮抗薬を含むマトリックスに持続放出性コーティングを施すことによって行うことができる。

#### 【0040】

本発明はより安全な製剤（例えば、より少ない呼吸抑制）ならびにオピオイド耐性および身体依存性発現の速度が比較的強い製剤を提供する。

#### 【0041】

他の好ましい実施形態において、前記投薬形態に含まれるオピオイドは、経口的に活性な、ヒドロコドンと異なるオピオイド作動薬である。このような製剤に含まれるナルトレキソンの比率は、ヒドロコドンと比較したときの各種オピオイド鎮痛薬の公知の等価鎮痛薬用量を考慮に入れて、単純な計算から容易に決定することができる。各種オピオイド鎮痛薬の等価鎮痛薬用量は以下に提示されるか、さもなければ例えば Foley, K., N. Engl. J. Med., 1985, 313:84-90「癌による疼痛の治療」（参照により本明細書に含めるものとす）から当業者には公知である。この実施形態の別面では、ナルトレキソンの代わりに別のオピオイド拮抗薬が、その等価鎮痛薬用量で用いられる。

#### 【0042】

特定の実施形態においては、前記製剤中に2種類のオピオイド鎮痛薬の組合せを含める。別の実施形態では、1種類以上のオピオイド鎮痛薬を含め、さらにオピオイド拮抗薬に加えて別の非オピオイド薬物を含める。このような非オピオイド薬物は好ましくは更なる痛覚消失を与えるものであり、例えば、アスビリン、アセトアミノフェン、非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs)、NMDA拮抗薬、およびサイコキネシジンゼー-1阻害剤 (DZ-1阻害剤) などである。更なる実施形態において、痛覚消失以外の所望の効果を与える非オピオイド薬物、例えば、鎮咳薬、去痰薬、うっ血除去剤、抗ヒスタミン剤などを含めてもよい。

#### 【0043】

本明細書で用いる「非経口」とは、皮下注射、静脈内、筋肉内、腸管内への注入または輸液の技術を含む。

#### 【0044】

「効果的な痛覚消失」とは、本発明においては、ヒト患者で測定したときの、許容レベルの副作用と共に、疼痛の満足ゆく減少または消失として定義される。

#### 【0045】

「持続放出」とは、本発明においては、血液（例：血液）濃度（レベル）が、1日2回または1日1回製剤を表示する時間にわたって、治療範囲内（最少有効鎮痛薬濃度つまり「NMC」以上）に、しかし毒性レベル以下に維持されるような速度での経口製剤からの薬物（オピオイド鎮痛薬）の放出として定義される。

#### 【0046】

「定常状態」とは、薬物の除去速度が体内への該薬物の吸収速度と同じになる時点をさす。

#### 【0047】

本発明において、「オピオイド作動薬」は「オピオイド」または「オピオイド鎮痛薬」と相互交換可能であり、オピオイドの塩基、混合作用薬—拮抗薬、部分的作動薬、その製薬上許容される塩、その立体異性体、そのエーテルおよびエステル、それらの混合物を含むものである。

#### 【0048】

##### 発明の詳細な説明

オピオイド受容体には  $\mu$ 、 $\kappa$ 、および  $\delta$  と呼ばれる少なくとも3つの亜型が存在するとみなされてきた。この枠内で、 $\mu$  受容体は、上部脊椎脳幹 (superspinal analgesia)、呼吸抑制、多幸感、および身体依存性の生成に関与すると考えられる。 $\kappa$  受容体は、脊髄麻酔、痙攣、および鎮静の誘発に関与すると考えられる。 $\gamma$  受容体を活性化すると、不快感および幻覚、更に呼吸促進作用および血管中樞興奮作用が誘発される。Lord, et al. Nature. 1977, 267, 495-500には、 $\mu$  受容体と異なる  $\gamma$  と呼ばれる受容体がマウス脳管中に存在すると記録されている。オピオイド作動薬は主に  $\mu$  受容体でその作動薬作用を示し、それより程度は少ないが  $\kappa$  受容体でもそうした作用を示すと考えられる。1つのまたはもう1つの受容体タイプで半作動薬として作用するようにみえる製剤が複数存在する。このような薬剤としては、ナルコフィン、プロピラム、およびブプレノルフィンが挙

げられる。更に他の薬剤は、μ受容体で親合的拮抗薬として機能し、μおよびm受容体で作動薬作用を示すことによりモルヒネ様薬剤の作用をブロックする。そのような作用機縁を証述すべく用語「作動薬-拮抗薬」が使用されるようになった。オピオイドの働きに対する拮抗作用の考え方は複雑であると思われる。

#### 【0049】

オピオイド作動薬-拮抗薬および半作動薬を投与した場合、薬剤の作動薬作用に対する耐性は現れるが、薬剤の拮抗薬作用に対する耐性は現れないことが判明した。長期間にわたり高用量の投与を行った後でさえも、ナロキシンの投与中止は、いかなる識別可能な禁断症状によっても特発付けられない。また、もう1つの比較的材料なオピオイド拮抗薬であるナルトレキソンの投与を停止した場合、非常にわずかな戒断および症状が現れる。しかしながら、長期間にわたり高用量の投与を行った後、オピオイド作動薬-拮抗薬のナルフィンまたはシクラゾンの投与を急遽に停止すると、両方の薬剤で類似した特徴的な禁断症状が現れる。

#### 【0050】

ナロキシンは、作動薬作用をほとんど示さないオピオイド拮抗薬である。12mgまでの用量でナロキシンを皮下投与した場合、識別可能な本質的な影響は現れない。また、24mgのナロキシンの場合、わずかな眠気が観察されるにすぎない。ヒトにおいて小用量(0.4-0.8mg)のナロキシンを筋肉内投与または静脈内投与した場合、モルヒネ様オピオイド作動薬の作用が阻害されるかまたは急速に逆方向に向かう。1mgのナロキシンを静脈内投与すると25mgのヘロインの作用が完全にブロックされると報告されている。ナロキシンの作用は、ほぼ静脈内投与の直後に現れる。この薬剤は経口投与の後で吸収されるが、肝臓を1回通ると代謝されて急速に不活性な形態になると報告されている。その結果、その作用は非経口投与を行った場合の1/15にすぎないと報告されている。1gよりも多く経口投与した場合、24時間未満でほとんど完全に代謝されると報告されている。

#### 【0051】

他のオピオイド拮抗薬、例えば、いずれも莖薬上にシクロプロピルメチル基が置換したシクラゾニンおよびナルトレキソンは、経口投与の場合、それらの効力

の大部分を保持し、また、その作用の持続時間はかなり長く、経口投与後24時間に達する。最も好ましいオピオイド拮抗薬は、ナルトレキソンである。しかしながら、他のオピオイド拮抗薬、例えば、限定されるものではないが、ナロキシソン、ナルメフェン、シクラゾニン、およびレバロルファンを同等な拮抗薬として経口投与することも、本発明に従って利用可能である。このような他の拮抗薬対特定のオピオイド作動薬の比は、ナルトレキソン以外の様々なオピオイド拮抗薬の利用を望む当業者には、適度の実験を行うことなく容易に決定可能である。オピオイド作動薬に対するそれらの比について、本明細書中で具体的に示し、詳細に説明する。当業者は、例えば、本明細書中に記載のものと同じかまたは類似の臨床研究を行うことによって、こうした他の拮抗薬対オピオイド作動薬の比を決定してもよい。この場合、例えば、本明細書中に記載のナルトレキソン対ヒドロコドンの比と同等な比で経口投与されるオピオイド拮抗薬/オピオイド作動薬の組合せ製剤は、本発明の範囲および特許請求の範囲に含まれるものとみなされる。例えば、本発明の特定の実施形態では、ナロキシソンをオピオイド拮抗薬として利用し、投薬形態中に含まれるナロキシソンの量は、この組合せ製剤中にナルトレキソンが含まれる場合と同等な拮抗薬作用を呈するのに十分な量とする。

#### 【0052】

既にオピオイド常用薬のある患者を治療する場合、オピオイド作動薬の多量化作用を防止するために、ナルトレキソンが用量(100mgを超える量)で経口投与されてきた。ナルトレキソンはδ部位よりもμ部位に対してかなり優先的なブロックング作用を示すことが報告されている。ナルトレキソンは、オピオイド作動薬の性質をもたないオキシモルホンの合成同族体として知られており、オキシモルホンの莖薬原子上に位置するメチル基がシクロプロピルメチル基で置換されている点がオキシモルホンと構造上異なっている。ナルトレキソンの造酸塩は、約100mg/ccまで水に可溶である。ナルトレキソンの薬理学的および薬物動態学的性質は、多数の動物および臨床実験で評価された。例えば、参照により本明細書に組み入れられるGonzalez JP, et al. Naltrexone: A review of its Pharmacodynamics and Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Efficacy in the Management of Opioid Dependence. Drugs 1988; 35:192-213を参照されたい。経口投

与後、ナルトレキシンは急速に吸収され(1時間以内)、その経口投与時の生物学的利用率は5～40%の範囲である。ナルトレキシンのタンパク質結合率は約21%であり、1回投与後の分布容積は10.1 L/kgである。

#### 【0053】

ナルトレキシンは、アルコール依存症を治療するために、また外因的に投与されたオピオイドをブロックするために、錠剤の形態で出版されている (Revia (登録商標)、InPfco)。例えば、Revia (塩酸ナルトレキシン錠剤)、Physician's Desk Reference 51st ed., Montvale, NJ, "Medical Economics" 1997; 51:957-959 を参照されたい。50mgのRevia (登録商標)を投与すると、25mgのヘロインを静脈内に投与したときの薬理学的作用が24時間後までブロックされる。

#### 【0054】

モルヒネ、ヘロイン、または他のオピオイドとの同時投与を用いた場合、ナルトレキシンはオピオイドに対する身体依存性の発生をブロックすることが知られている。ナルトレキシンによりヘロインの作用をブロックする方法はオピオイド受容体での競合的な結合に基づくものと考えられている。ナルトレキシンは、オピオイドの作用を完全にブロックすることによって麻薬中毒を治療すべく使用されてきた。麻薬中毒に対してナルトレキシンが最もうまく使用できるのは、予後の良好な麻薬常習者を対象にして、行動コントロールまたは他の指示遵守性向上法 (compliance enhancing method) を含む総合的な作業またはリハビリプログラム的一部分として使用する場合である。ナルトレキシンを用いて麻薬依存症を治療する場合、少なくとも7～10日間におたり患者にオピオイドを与えないことが好ましい。このような目的では、ナルトレキシンの初期用量は、典型的には約25mgであり、禁断症状が現れないときは1日あたり50mgに増量してもよい。1日あたりの用量を50mgにすれば、非経口的に投与されたオピオイドの作用は臨床的に適切にブロックされると考えられる。また、ナルトレキシンは、社会的および心理療法的手段の補助としてアルコール中毒の治療に使用されてきた。

#### 【0055】

本発明の投与形態および方法では、含まれるナルトレキシンの量は、これまでの市販品で利用されてきた投与量よりかなり少ない。この原因の一部分として

、本発明におけるナルトレキシンの使用法が異なっている点が挙げられる。すなわち、本発明の目標は、オピオイドの作用をブロックすることではなく、身体依存性患者が大量の組合せ製剤、例えば、通常処方される用量の約2～3倍の組合せ製剤を摂取した場合は投与された場合に否定的な「嫌悪」体験が得られるようにすることである。

#### 【0056】

従って、例えば、オピオイドが塩化水素ヒドロコドン15mgである本発明の製剤の場合、製剤中に含まれる塩酸ナルトレキシンの量は、ヒドロコドン15mgあたりナルトレキシン約0.5mg～約4mg、好ましくは約0.75mg～約3mgである。

#### 【0057】

本発明に有用なオピオイド鎮痛薬としては、すべてのオピオイド作用薬または作用薬-拮抗薬混合物、半作用薬、例えば、限定されるものではないが、アルブエンタニル、アリルプロジン、アルファプロジン、アニレリジン、ベルギルモルヒネ、ベジトラミド、ブプレノルフィン、ブトルファンール、クロニタゼン、コデイン、デソモルヒネ、デキストロモラミド、デゾシン、ジアムプロミド、ジアモルホン、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルヒネ、ジメノキサドール、ジメフェブタノール、ジメチルチアムブテン、ジオキサフェチルブチレート、ジヒパノン、エプタゾン、エトヘブタジン、エチルメチルチアムブテン、エチルモルヒネ、エトニタゼン、フェンタニール、ヘロイン、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、ヒドロキシベチジン、イソメサドン、ケトベミドン、レボルファンール、レボフェナシルモルファン、ロフェンタニル、メペリジン、メブタジノール、メタゾニン、メタドン、メトボン、モルヒネ、ミロフィン、ナルセイン、ニコモルヒネ、ノルレボルファンール、ノルメタドン、ナロルフィン、ナルブフェン、ノルモルヒネ、ノルビパノン、アヘン、オキシコドン、オキシモルホン、ババペレツム、ペンタゾン、フェナドキソン、フェノモルファン、フェナゾン、フェノペリジン、ビミノジン、ビリトラミド、プロアエプタジン、プロメドール、プロペリジン、プロボキシフェン、スフェンタニル、チリジン、トラマドール、それらの任意の組合せ、それらの任意の量などが挙げられる。

#### 【0058】

特定の好ましい実施形態では、オピオイド作動薬または鎮痛薬は、ヒドロコドン、モルヒネ、ヒドロモルホン、オキシコドン、コデイン、レボルファノール、メペリジン、メタドン、もしくはそれらの塩、またはそれらの混合物からなる群より選ばれる。特定の好ましい実施形態では、オピオイド作動薬はヒドロコドンである。ヒドロコドンの用量15mgと比較して、これらのオピオイドで同等な鎮痛作用の得られる用量が以下の表1に示されている。

【0059】

【表1】

表1:同等な鎮痛作用の得られるオピオイド用量

オピオイド	計算用量(mg)
オキシコドン	13.5
コデイン	90.0
ヒドロコドン	15.0
ヒドロモルホン	3.375
レボルファノール	1.8
メペリジン	135.0
メタドン	9.0
モルヒネ	27.0

【0060】

ナルトレキソンの好ましい比がヒドロコドン15mgあたり約0.5～約4mgの量であることに基づいて、各オピオイド1mgに対するナルトレキソンのおよその比が表2に示されている。

【0061】

【表2】

表2:単位用量のオピオイドに対するナルトレキソンの重量比

オピオイド	オピオイド1mgに対するナルトレキソンの重量比
オキシコドン	0.037～0.296
コデイン	0.005～0.044
ヒドロコドン	0.033～0.267
ヒドロモルホン	0.148～1.185
レボルファノール	0.278～2.222
メペリジン	0.0037～0.0296
メタドン	0.056～0.444
モルヒネ	0.018～0.148

【0062】

ナルトレキソンのより好ましい比がヒドロコドン15mgあたりナルトレキソン約0.75mg～約3mgであることに基づいて、各オピオイド1mgに対するナルトレキソンのおよその比が表3に示されている。

【0063】

【表3】

表3:単位用量のオピオイドに対するナルトレキソンの重量比

オピオイド	ナルトレキソンの重量比
オキシコドン	0.056～0.222
コデイン	0.0083～0.033
ヒドロコドン	0.050～0.200
ヒドロモルホン	0.222～0.889
レボルファノール	0.417～1.667
メペリジン	0.0056～0.022
メタドン	0.083～0.333
モルヒネ	0.028～0.111

【0064】

ヒドロコドンは疼痛に対処するのに有効であるが、心理的にオピオイドに依存している者または治療以外の理由でオピオイドを誤用している者によるオピオイドの乱用が増大している。既に他のオピオイドを経験している場合、オピオイド

を麻薬拮抗薬と組み合わせて投与すると、特に、以前常用者であった患者では、乱用の可能性が減少することが示された。Weinhold LL, et al. Buprenorphine Alone and in Combination with Naltrexone in Non-Dependent Humans, Drug and Alcohol Dependence 1992; 30:263-274; Mendelson J., et. al., Buprenorphine and Naloxone Interactions in Opiate-Dependent Volunteers, Clin Pharmacol Ther 1996; 60:105-114, いずれも参照により本明細書に組み入れる。

#### 【0065】

ヒドロコドン<sup>®</sup>は、多面的に中枢神経系および胃腸に作用する半合成麻薬性鎮痛薬および鎮咳薬である。化学的には、ヒドロコドンは、4, 5-エポキシ-3-メトキシ-17-メチルモルフィナン-6-オンであり、ジヒドロコデイン<sup>®</sup>としても知られている。他のオピオイドと同様に、ヒドロコドンは習慣性になることもあり、モルヒネタイプの薬物依存性を生じる可能性がある。他のアヘン誘導体と同様に、ヒドロコドンは、過剰に投与した場合、呼吸を抑制する。

#### 【0066】

また、経口用ヒドロコドンは、鎮咳薬としてヨーロッパ(ベルギー、ドイツ、ギリシア、イタリア、ルクセンブルグ、ノルウェー、およびスイス)で利用可能である。また、ドイツでは、鎮咳薬として非経口製剤が利用可能である。米国では、鎮痛薬としての使用のために、中程度または多少重度の疼痛を和らげるための非アヘン製剤(すなわち、イブプロフェン、アセトアミノフェン、アスピリンなど)と一定の割合で配合製剤としてのみ、酒石酸水素ヒドロコドンが市販されている。

#### 【0067】

通常のヒドロコドン投薬形態では、アセトアミノフェンが併用され、例えば、米国ではUCB Pharma, Inc. からLortab<sup>®</sup> (登録商標)として、2.5/500mg、5/500mg、7.5/500mg、および10/500mgのヒドロコドン/アセトアミノフェン錠剤が市販されている。酒石酸水素ヒドロコドン7.5mg+アセトアミノフェン650mgおよび酒石酸水素ヒドロコドン7.5mg+アセトアミノフェン750mgの割合の錠剤としても利用可能である。疼痛を軽減するために必要な場合、ヒドロコドンをアスピリンと組み合わせ、成人に対して一日に4〜6時間ごとに1〜2錠の錠剤が経口投薬形態とし

て投与される。錠剤の形態の場合、酒石酸水素ヒドロコドン5mgおよびアスピリン224mg画にカプエイン32mgが含まれるか、または、酒石酸水素ヒドロコドン5mgおよびアスピリン600mgが含まれる。比較的新しい製剤には、酒石酸水素ヒドロコドンおよびイブプロフェン<sup>®</sup>が含まれる。米国でKnoll Laboratoriesから市販されているVicoprofen<sup>®</sup>(登録商標)は、酒石酸水素ヒドロコドン7.5mgとイブプロフェン200mgを含む錠剤である。本発明には、このような製剤すべてが含まれるとともに、本明細書中に記載されている本発明の用量範囲内の経口活性オピオイド拮抗薬も含まれるものとする。

#### 【0068】

ヒドロコドンなどのオピオイド鎮痛薬が乱用される可能性は、本発明の割合によって驚くほど低減される。より詳細には、単一の経口投薬剤形中でオピオイド鎮痛薬を少量のオピオイド拮抗薬と組み合わせた場合、依然として痛覚消失を呈する製剤が得られるが、この製剤を用いると、1回に1錠より多く、例えば、通常処方される用量の2〜3倍の用量で投与することによって、身体依存性と中毒者が薬剤を乱用し続ける可能性が実質的になくなることを見出した。

#### 【0069】

本発明の経口投薬剤形には、経口的に治療上有効な量のオピオイド作用薬が含まれるとともに、ナルトレキソンなどのオピオイド拮抗薬が、次の条件、すなわち(i)経口投与時に投薬剤形により誘発される痛覚消失のレベルが非治療レベルまで低減せず、かつ(ii)通常処方された用量より多くの用量を1度に摂取した場合、身体依存性と中毒者が、例えば、身体依存性常用者(具体的には、急発断症候群の常用者)が少なくとも穏やかな否定的「課題」体験をするという条件を満たす量で含まれる。好ましくは、経口投薬剤形中に含まれる拮抗薬の量は、(i)拮抗薬の含まれない同等な経口投薬剤形を使用した場合よりも、非身体依存性ヒト被験者、例えば、オピオイド常病者による増進の要求が低減する(例えば、「嗜好度」が減少する)量である。

#### 【0070】

上のパラグラフに記載の要件(i)〜(ii)を達成するのに有用な拮抗薬の量は、少なくとも部分内には、例えば、VASスケール(この場合、投薬剤形的作用に対す

る自覚症状を被験者が等感化するなどの「代用」試験および/または腫孔サイズ(腫孔測定)などの測定を用いて決定してもよい。こうした測定を行うことにより、当業者は、作動薬のオピオイド効果を低減させる拮抗薬の用量を作動薬の用量を基準に決定することができる。その後、当業者は、身体依存性被験者に対して鎮痛作用を誘発するオピオイド拮抗薬のレベルおよび非身体依存性常用者の「嗜好度」またはオピオイド増量要求を最小限に抑えるオピオイド拮抗薬のレベルを決定することができる。オピオイド拮抗薬のこれらのレベルが決まれば、上のパラグラフに記載の要件(i)~(iii)を達成するのに有用な拮抗薬のこうしたレベルにまたはこうしたレベル未満に拮抗薬の用量範囲を設定することができる。

#### 【0071】

オピオイド作動薬とオピオイド拮抗薬との組合せ製剤は、従来の錠剤、すなわち、当該部分で周知であり経口投与に適した製薬上許容される有機または無機の担体物質との混合物の形態で利用することができる。好適な製薬上許容される担体としては、水、塩酸溶液、アルコール、アラビアゴム、植物油、ベンジルアルコール、ポリエチレングリコール、ゲル化剤、炭水化物、例えば、ラクトース、アミロース、またはデンプン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ケイ酸、粘性パラフィン、香油、脂肪酸モノグリセリドおよびジグリセリド、ペンタエリトリール脂肪酸エステル、ヒドロキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられるが、これらに限定されるものではない。製剤は、殺菌が可能であり、更に、所望により、補助剤、例えば、清涼剤、保存剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、浸透圧を変化させるための塩、緩衝剤、着色剤、芳香剤、および/または芳香剤との混合が可能である。また、製剤は、所望により、他の活性剤、例えば、他の鎮痛薬と併用することも可能である。経口投与のために、特に好適なのは、錠剤、糖衣錠、液剤、滴剤、座剤、カプセル剤、カプレット剤、およびゲルキャップ剤である。経口用に使用される組成物は、当該分野で周知のいずれの方法により調製してもよく、このような組成物には、錠剤の製造に好適である不活性で無事な医薬用賦形剤からなる群より選ばれる1種以上の物質が含まれていてもよい。このような賦形剤としては、例えば、ラクトースなどの不活性な希釈剤、トウモロコシデンプンなどの遊離剤および緩衝剤、デンプンなどの結合

剤、ステアリン酸マグネシウムなどの清涼剤が挙げられる。錠剤は、コーティングされていなくてもよいし、外観をよくするために、または有効成分の遅延放出を行うために、周知の手法によりコーティングしてもよい。また、経口用製剤は、有効成分が不活性希釈剤と混合されている硬ゼラチンカプセル剤として提供してもよい。

#### 【0072】

水性懸濁剤には、上記の組合せの薬剤が含まれ、この混合物には、懸濁化剤、例えば、ヒドロキシプロピルセルロースのような製薬上許容される合成ガムまたは天然ガムが一種以上含まれる。油性懸濁剤は、上記の組合せの薬剤を植物油または鉱油中に懸濁させることによって調合可能である。油性懸濁剤には、蜜蝋やセチルアルコールなどの凝固化剤が含まれていてもよい。甘味化担体を利用する場合、シロップ剤、エリキシル剤などを使用することができる。また、注射可能な懸濁剤を調製することも可能であり、この場合には、適切な液体担体、凝固化剤などを利用してよい。

#### 【0073】

本発明の治療方法および製剤には、オピオイド鎮痛薬およびオピオイド拮抗薬のほかに1種以上の薬剤が含まれていてもよい。こうして追加される1種または複数の薬剤は、相乗的に作用するものであってもよいし、そうでないものであってもよい。従って、特定の実施形態では、製剤中でオピオイド拮抗薬のほかに2種のオピオイド鎮痛薬を組み合わせてもよい。例えば、投薬形態には、半減期、溶解性、効力などの性質やこれらの複数の性質が異なる2種のオピオイド鎮痛薬が含まれていてもよい。異なる実施形態では、1種以上のオピオイド鎮痛薬が含まれ、更に、オピオイド拮抗薬のほかに非オピオイド薬剤が含まれる。このような非オピオイド薬剤は、好ましくは、更なる痛覚消失を呈するものであり、具体的には、アスピリン、アセトアミノフェン、非ステロイド系抗炎症薬(NSAIDs)、例えば、イブプロフェン、ケトプロフェンなど、N-メチル-D-アスパリデート(NMDA)受容体拮抗薬、例えば、デキストロメトロールファン、デキストロトルファン、またはケタミンのようなモルフィナン、シクロロキシガナーゼ-II阻害剤(COX-II阻害剤);および/またはグリシン受容体拮抗薬が挙げられる。

## 【0074】

本発明の特定の好ましい実施形態では、本発明によりNSAIDやCOX-2阻害剤のよ  
うな追加の非オピオイド作動薬を導入できるようになるため、オピオイド鎮痛薬  
をより低用量で使用することができる。薬剤の一方または両方をより少ない量で  
使用することにより、ヒトにおいて、有効な疼痛治療に伴う副作用が減少する。

## 【0075】

好適な非ステロイド系抗炎症薬としては、イブプロフェン、ジクロフェナク、  
ナプロキセン、バノキサプロフェン、フルビプロフェン、フェノプロフェン、  
フルプロフェン、ケトプロフェン、インドプロフェン、ピロプロフェン、カルプロ  
フェン、オキサプロジン、ブラモプロフェン、ムロプロフェン、トリオキサプロ  
フェン、スプロフェン、アミノプロフェン、チアプロフェン酸、フルプロフェン  
、ブクロキシ酸、インドメタシン、スリンダク、トルメチン、ソメピラク、チオ  
ピナク、ジドメタジン、アセメタジン、フェンチアザク、クリダナク、オキスド  
ナク、メフェナム酸、メクロフェナム酸、フルフェナム酸、ニフルム酸、トルブ  
エナム酸、ジフルリサル、フルブエニサル、ピロキシカム、スドキシカム、また  
はイソキシカムなどが挙げられる。これらの薬剤の有用な用量は、当業者には周  
知である。

## 【0076】

N-メチル-D-アスパルテート (NMDA) 受容体拮抗薬は、当技術分野で周知であり  
、具体的には、モルフィナン、例えば、デキストロメトルファンもしくはデキス  
トルファン、ケタミン、N-メタドン、または製薬上許容されるそれらの塩が挙  
げられる。本発明の目的に対して、「NMDA拮抗薬」という用語には、NMDA-受容  
体活性化の結果として細胞内で生じる主要な作用をブロックする薬剤、例えば、  
GABAやGABAなどのガングリオシド、トリフルオペラジンなどのフェノチアジン、  
またはL-(6-アミノヘキシル)-5-クロロ-L-ナフタレンスルホンアミドなどのナフ  
タレンスルホンアミドも含まれるものとみなされる。米国特許第5,321,012号お  
よび同第5,555,838号(いずれもMayerらに付与されている)には、これらの薬剤に  
より、嗜眠性薬物、例えば、モルヒネ、コデインなどの麻薬性鎮痛薬に対する耐  
性および/または依存性の出現が抑制されると記載されており、また、米国特許

第5,502,058号(Mayerらに付与されている)には、慢性的な疼痛の治療ができる  
記載されている。これらの特許はいずれも、参照により本明細書に組み入れる。  
Mayerらの特許に記載されているように、NMDA拮抗薬は、単独で含まれていても  
よいし、リドカインのような局所麻酔薬と一緒に含まれていてもよい。

## 【0077】

グリシン受容体拮抗薬を用いる慢性的疼痛の治療およびこのような薬剤の同定  
については、参照により本明細書に組み入れる米国特許第5,514,680号(Wahnerら)  
に記載されている。

## 【0078】

COX-2阻害剤について当技術分野で報告がなされており、多くの化学構造がシ  
クロオキシゲナーゼ-2を阻害することが知られている。COX-2阻害剤については  
、例えば、米国特許第5,616,601号、同第5,604,280号、同第5,593,994号、同第5  
,550,142号、同第5,536,752号、同第5,521,213号、同第5,475,995号、同第5,639  
,780号、同第5,604,253号、同第5,552,422号、同第5,510,368号、同第5,436,265  
号、同第5,409,944号、および同第5,130,311号に記載されている。これらの特許  
はいずれも、参照により本明細書に組み入れる。特定の好ましいCOX-2阻害剤と  
しては、セレコキシブ(SC-58635)、DUP-697、フロスリド(DUP-28238)、メロキシ  
カム、6-メトキシ-2-ナフチル酢酸(6-MNA)、MK-966、ナブメトン(6-MNA)のブ  
ロドラッグ、ニメスリド、NS-398、SC-5766、SC-58215、T-614、またはそれの  
組合せが挙げられる。1日あたり体重1キログラムにつき約0.005mg〜約140mg程度  
のCOX-2阻害剤の用量レベルが、オピオイド鎮痛薬と組み合わせる場合、治療上  
有効である。また、1日あたり患者1人につき約0.25mg〜約7gのCOX-2阻害剤が、  
オピオイド鎮痛薬と組み合わせて投与される。

## 【0079】

更なる実施形態では、痛覚消失以外の所望の作用を呈する非オピオイド薬剤、  
例えば、鎮痙薬、去痰薬、充血薬、抗ヒスタミン薬、局所麻酔薬などを含め  
ることができ。

## 【0080】

本発明に係る錠剤形態は、例えば、顆粒剤、スフエロイド剤、ビーズ剤、

ペレット剤(これ以降では、まとめて「多粒子剤」と記す)として提供してもよい。所定の時間にわたり所望の用量のオピオイドを供給するのに有効な量の多粒子剤をカプセル剤中に入れてもよいし、任意の他の効果的な形態の経口固形剤中に導入してもよい。このほか、経口投薬剤は、錠剤の形態であってもよい。

#### 【0081】

##### 制御放出性投薬剤

オピオイド作動薬/オピオイド拮抗薬組合せ剤は、当業者に公知の任意の好適な錠剤、コーティング錠、または多粒子製剤の形態の制御放出性または持続放出性経口製剤として調合可能である。持続放出性投薬剤には、場合により、オピオイド作動薬およびオピオイド拮抗薬と一緒にマトリックス中に導入される持続放出性担体が含まれていてもよく、あるいは持続放出性投薬剤を持続放出性剤皮として適用してもよい。

#### 【0082】

オピオイド鎮痛薬がヒドロコドンを含む実施形態では、持続放出性経口投薬剤には、投薬単位あたりヒドロコドン約9mg〜約60mgの鎮痛薬が含まれていてもよい。ヒドロモルホンが塩基上活性なオピオイドである持続放出性経口投薬剤では、塩酸ヒドロモルホンが約2mg〜約6mgの量で含まれている。別の実施形態では、オピオイド鎮痛薬にはモルヒネが含まれ、本発明の持続放出性経口投薬剤では、重量塩酸で約2.5mg〜約800mgのモルヒネが含まれる。さらにもう1つの実施形態では、オピオイド鎮痛薬にはオキシコドンが含まれ、持続放出性経口投薬剤には、約2.5mg〜約800mgのオキシコドンが含まれる。オピオイド鎮痛薬はトラマドールが含まれていてもよく、持続放出性経口投薬剤には、投薬単位あたり約25mg〜800mgのトラマドールが含まれていてもよい。投薬剤には、実質的に等価な治療効果が得られるように1種以上のオピオイド鎮痛薬が含まれていてもよい。このほか、投薬剤には、本発明に有用なオピオイドの他の塩が等モル量で含まれていてもよい。

#### 【0083】

本発明の好ましい実施形態では、持続放出性投薬剤には、有効成分を含有または包含し、約0.1mm〜約2.5mm、好ましくは約0.5mm〜約2mmの直径を有する粒

子が含まれていてもよい。

#### 【0084】

該粒子は、好ましくは、水性媒質中にオピオイド作動薬/拮抗薬組合せ剤を持続速度で放出させることができる物質で形成されている。皮膜は、他の所定の性質と所望のin-vitro放出速度とが同時に得られるように選択される。本発明の持続放出性コーティング製剤は、強力な逆浸透を形成可能なものでなければならず、しかもこの膜は、平滑で外観がよく、顔料および他のコーティング添加剤を保持することができる。無毒で、不活性で、不粘着性でなければならない。

#### 【0085】

特定の実施形態では、粒子には、オピオイド拮抗薬と共にオピオイド鎮痛薬を含んでなる通常の放出性マトリックスが含まれる。

#### 【0086】

##### 剥皮

本発明の投薬剤は、場合により、製剤の放出調節または保護に好適な1種以上の物質でコーティングされており、1実施形態では、例えば、胃腸液に触れたときにpH依存的放出またはpH非依放的放出を可能にする剥皮(コーティング)が施される。pH依存性剥皮は、患者に対して少なくとも約8時間、好ましくは約12時間から約24時間までの痛覚消失を引き起こすことのできる吸収プロファイルが得られるように、胃腸(GI)腔、例えば、胃または小腸の所望の領域でオピオイドを放出する働きをする。pH非依存性剥皮が望まれる場合、周囲の流体中で、例えば、GI管中で、pH変化に関係なく最適な放出が達成されるように剥皮をデザインする。また、GI管の所望の領域、例えば、胃において用量の一部分を放出し、GI管の他の領域、例えば、小腸において用量の残りの部分を放出する組成物を調合することも可能である。

#### 【0087】

また、腸溶剥皮上にコーティングされた未保護薬剤を胃で放出し、腸溶剥皮で保護された残りの薬剤を胃腸管の下流で更に放出させるようにすべく、pH依存性剥皮を利用して製剤を作製する本発明に係る製剤に対して反復作用効果を付与してもよい。セラック、酢酸セルロースブタレート(CAP)、ポリ酢酸ビニルブタレ



ート(PVAP)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メタクリル酸エステルコポリマー、ゼインなどを含んでなるpH依存性の剥皮を本発明に従って使用してもよい。

#### 【0088】

特定の好ましい実施形態では、オピオイド鎮痛薬(COX-2インヒビターの併用されたまたは併用されていないオピオイド鎮痛薬)を含む薬体(例えば、錠剤コアビーズ、マトリックス錠剤)は、(i)アルキルセルロース、(ii)アクリルポリマー、または(iii)それらの混合物から選択される疎水性材料でコーティングされる。有機性または水性の溶液または分散体の形態で剥皮を適用することができる。所望の持続放出プロファイルを得るべく、薬体に対して約2-約25%の重量増となるように剥皮を適用してもよい。水性分散物から得られる剥皮については、米国特許第5,273,780号および同第5,286,493号に詳細が記載されている。これらの特許は、本発明の譲受人に譲渡されており、参照により本明細書に組み入れる。

#### 【0089】

本発明により使用可能な持続放出性製剤および剥皮の他の例は、本発明の譲受人に譲渡されている米国特許第5,324,351号、同第5,355,457号、および同第5,472,712号に記載されているものを含む。参照により、これらの特許の全内容を本明細書に組み入れる。

#### 【0090】

##### アルキルセルロースポリマー

アルキルセルロースなどのセルロース系の材料およびポリマーは、本発明においてヒーズ剤をコーティングするのに好適な疎水性材料である。簡単に例を示すと、好ましいアルキルセルロースポリマーの1つは、エチルセルロースであるが、他のセルロースおよび、またはアルキルセルロースポリマーを単独または任意に組み合わせて本発明に係る疎水性剥皮の全体または一部として容易に利用できることは、当業者には分かるであろう。

#### 【0091】

市販されているエチルセルロースの水性分散体の1つは、Aquacoat(登録商標)(EUC Corp., Philadelphia, Pennsylvania, U.S.A.)である。Aquacoat(登録商標)

の調製は次のように行われる。まず、水不溶性有機溶剤中にエチルセルロースを溶解し、次に、界面活性剤および安定剤の存在下でこれを水中に乳化する。尚、乳化処理を行ってサブミクロンの液滴を形成した後、減圧下で有機溶剤を蒸発させて類似ラテックスを形成する。製造段階では、類似ラテックス中に可塑性を導入しない。従って、剥皮としてこれを使用する前に、予めAquacoat(登録商標)を好適な可塑性と均質混合する必要がある。

#### 【0092】

エチルセルロースのうち1つの水性分散体が、Surelease(登録商標)(Calcaron, Inc., West Point, Pennsylvania, U.S.A.)として市販されている。この製品は、製造プロセス時に分散体中に可塑性を導入することにより調製される。ポリマー、可塑性(ジブチルセバケート)と安定剤(オレイン酸)の高濃度液体を均質混合物として調製し、次に、アルカリ溶液で希釈することにより、媒体上に直接適用可能な水性分散体が得られる。

#### 【0093】

##### アクリルポリマー

本発明の他の好ましい実施形態では、制御放出性剥皮を構成する疎水性材料は製薬上許容されるアクリルポリマーであり、具体的には、アクリル酸およびメタクリル酸のコポリマー、メチルメタクリレートコポリマー、エトキシエチルメタクリレート、シアノエチルメタクリレート、ポリ(アクリル酸)、ポリ(メタクリル酸)、メタクリル酸アルキルアミドコポリマー、ポリ(メチルメタクリレート)、ポリメタクリレート、ポリ(メチルメタクリレート)コポリマー、ポリアクリルアミド、アミノアルキルメタクリレートコポリマー、ポリ(メタクリル酸無水物)、およびジシジルメタクリレートコポリマーが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

#### 【0094】

特定の好ましい実施形態では、アクリルポリマーには、1種以上のアンモニオメタクリレートコポリマーが含まれる。アンモニオメタクリレートコポリマーは、当該分野で公知であり、低含有量の第級アンモニウム基を含むアクリル酸エステルとメタクリル酸エステルとの完全重合コポリマーとして、1971年に記載

されている。

#### 【0095】

望ましい溶解プロフィールを得るために、異なる物理的性質を有する2種以上のアンモニオメタクリレートコポリマーを導入する必要がある。例えば、中性の(メタ)アクリル酸エステルに第4級アンモニウム基を異なるモル比で導入する。

#### 【0096】

特定のメタクリル酸エステル型ポリマーは、本発明に従って使用可能なpH依存性剥皮を調製するのに有用である。具体的には、ジエチルアミノエチルメタクリレートと他の中性のメタクリル酸エステルとから合成されるコポリマーのファミリーが挙げられ、これはメタクリル酸コポリマーまたはメタクリレートポリマーとも呼ばれ、Rohm Tech, Inc.からEudragit(登録商標)として市販されている。

いくつかの異なるタイプのEudragit(登録商標)が存在する。例えば、Eudragit(登録商標) Eは、酸性媒質中で膨張および溶解するメタクリル酸コポリマーの例である。Eudragit(登録商標) Lは、pH<約5.7では膨張せず、pH>約6で溶解するメタクリル酸コポリマーである。Eudragit(登録商標) Sは、pH<約6.5では膨張せず、pH>約7で溶解する。Eudragit(登録商標) RLおよびEudragit(登録商標) RSは水で膨張可能であり、これらのポリマーにより吸収される水の量はpH依存性であるが、Eudragit(登録商標) RLおよびRSでコーティングされた投薬剤形はpH非依存性である。

#### 【0097】

特定の好ましい実施形態では、アクリル剥皮には、それぞれ商品名Eudragit(登録商標) RL300およびEudragit(登録商標) RS300としてRohm Pharmaから市販されている2種のアクリル樹脂ラッカーの混合物が含まれる。Eudragit(登録商標) RL300およびEudragit(登録商標) RS300は、低含有量の第4級アンモニウム基を含むアクリル酸エステルとメタクリル酸エステルとのコポリマーであり、アンモニウム基残りの中性(メタ)アクリル酸エステルのモル比は、Eudragit(登録商標) RL300では1:20であり、Eudragit(登録商標) RS300では1:40である。平均分子量は、約150,000である。コード表示RL(高溶解性)およびRS(低溶解性)は、これらの薬剤の浸透性を表している。Eudragit(登録商標) RL/RS混合物は、水および消化液に

不溶である。しかしながら、これらの物質から形成される剥皮は、水溶液および消化液中で膨張および浸透が可能である。

#### 【0098】

本発明のEudragit(登録商標) RL/RS分散体は、望ましい溶解プロフィールを有する持続放出性製剤が最終的に得られるように、任意の所望の比で混合可能である。例えば、Eudragit(登録商標) RL 100%、Eudragit(登録商標) RL 50% + Eudragit(登録商標) RS 50%、およびEudragit(登録商標) RL 10% + Eudragit(登録商標) RS 90%から誘導される遅延性剥皮を用いて、望ましい持続放出性製剤を得ることができる。もちろん、他のアクリルポリマー、例えば、Eudragit(登録商標) Lなども使用可能であることは、当業者には分かるであろう。

#### 【0099】

##### 可塑剤

剥皮に疎水性材料の水性分散体が含まれる本発明の実施形態では、疎水性材料の水性分散体中に有効量の可塑剤を導入すると、持続放出性剥皮の物理的性質が改良されるであろう。例えば、エチルセルロースは、比較的高いガラス転移温度を有し、通常のコーティング条件下では可塑性の膜を形成しないため、それを剥皮材料として使用する前に、エチルセルロース剥皮を含有する持続放出性剥皮中に可塑剤を導入することが望ましい。一般的には、剥皮溶液中に含まれる可塑剤の量は、被膜形成剤の濃度を基準にして、例えば、ほとんどの場合、被膜形成剤の重量の約1〜約50%である。しかしながら、可塑剤の濃度は、特定のコーティング溶液および適用方法を用いて往還深く実験を行った後で適切に決めなければならない。

#### 【0100】

エチルセルロース用の好適な可塑剤としては、例えば、ジブチルセバケート、ジエチルフタレート、トリエチルシトレート、トリブチルシトレート、およびトリアセチンのような水不溶性の可塑剤が挙げられるが、他の水不溶性可塑剤(例えば、アセチル化モノグリセリド、フタル酸エステル、ヒマシ油など)を使用することも可能である。トリエチルシトレートは、本発明のエチルセルロース水性分散体には特に好ましい可塑剤である。

## 【0101】

本発明のアクリルポリマー用の好適な可塑剤としては、例えば、トリエチルシトレートNE XVIやトリブチルスチレートのようなクエン酸エステル、ジブチルブタレート、および場合により、2-プロピレングリコールが挙げられるが、これらに限定されるものではない。アクリル酸系から形成される膜、例えば、Endragt (登録商標) RL/KSラッカー溶液から形成される膜の弾性を増強するのに好適であることが判明している他の可塑剤としては、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ジエチルフタレート、ヒマジン油、およびトリアセチンが挙げられる。トリエチルスチレートは、本発明のエチルセルロースの水性分散体には特に好ましい可塑剤である。

## 【0102】

このほか、少量のタルクを添加すると、加工時における水性分散体の付着傾向が減少し、脱出剤としての効能が現れることが判明した。

## 【0103】

## コーティングされたビーズ剤の調製方法

疎水性材料を用いて不活性な医薬用ビーズ剤、例えば、nu pariol 18/20ビーズ剤をコーティングする場合、コーティング後得られた多数の固体制御放出性ビーズ剤を、周囲の流体、例えば、胃液または溶解媒質による消化を受けたりそれと接触したときに有効な制御放出用量を融解するのに十分な量で、セラチンカプセル中に配置してもよい。

## 【0104】

本発明の制御放出性ビーズ剤は、例えば、採取後、胃液や腸液に触れると、治療上有効な薬剤を徐々に放出する。本発明の薬剤の制御放出プロファイルは、例えば、疎水性材料を含む硬質膜の厚の変更、疎水性材料中に可塑剤を添加する方法の変更、疎水性材料に関連する可塑剤の量の変更、他の成分または賦形剤の導入、製造方法の変更などによって、調節可能である。最終的な製品の溶解プロファイルに関しても、例えば、遅延性剤皮の厚さの増大または減少によって、調節可能である。

## 【0105】

治療上有効な薬剤でコーティングされたスフエロイド剤またはビーズ剤は、例えば、治療上有効な薬剤を水中に溶解させ、次に、Wuster-インサートを用いてnu pariel 18/20ビーズ剤などの固体上に溶液をスプレーすることによって、調製される。場合により、ビーズ剤へのオビオイドの結合および/または溶液の着色などを促進するために、ビーズ剤にコーティングする前に他の成分を添加する。例えば、着色剤 (例えば、Colorcon, Inc. から市販されているOpady (登録商標)) を併用してまたは併用せずに、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む物質を溶液に添加し、この溶液を混合した後 (例えば、約1時間混合した後)、これをビーズ剤上に適用してもよい。次に、こうしてコーティングされた固体 (この例ではビーズ剤) を、場合により、硬質剤でオーバーコーティングすることにより、治療上有効な薬剤を疎水性制御放出性剤皮から分離させてもよい。好適な硬質剤の例は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースが含まれる硬質剤である。しかしながら、当技術分野で公知の硬膜形成剤はいずれも使用可能である。完成品の溶解速度に影響を及ぼさない硬質剤が好ましい。

## 【0106】

次に、疎水性材料の水性分散体でビーズ剤をオーバーコーティングしてもよい。疎水性材料の水性分散体には、好ましくは、有効量の可塑剤、例えば、トリエチルシトレートが更に含まれる。既に調合済みであるエチルセルロースの水性分散体、例えば、Aquacoat (登録商標) や Surelease (登録商標) を使用してもよい。Surelease (登録商標) を使用する場合には可塑剤を別に添加する必要はない。このほか、既に調合済みであるアクリルポリマーの水性分散体、例えば、Endragt (登録商標) を使用することもできる。

## 【0107】

本発明のコーティング溶液には、硬膜形成剤、可塑剤、および溶剤系 (すなわち、水) のほかに、好ましくは、外観の改良および製品の識別を行うための着色剤が含まれる。疎水性材料の水性分散体を着色する代わりに、またはそれを着色するとともに、治療上有効な薬剤の溶液を着色してもよい。例えば、アルコールまたはプロピレングリコールベースの着色分散体、微粉砕アンモニウムレーキ、および二酸化チタンのような不透明剤を用いて Aquacoat (登録商標) を着色しても

よい。この場合、水溶性ポリマー溶液を剪断力下で着色し、次に、可塑化liquor at (登録商標)を低剪断力下で着色する。このほか、本発明の製剤を着色するため、治療上有効な薬剤を含む基体上に可塑化疎水性材料を適用することが可能である。好ましい方法では、Wurster流動床系を使用する。この系では、下方から噴射されたエアジェットによりコア材料を流動させ、アクリルポリマー樹脂をコア上にスプレーしながら乾燥を行う。好ましくは、治療上有効な薬剤の物理的な特性や可塑剤の導入方法などを考慮に入れて、コーティングされた基体が胃液などの水溶液に触れたときに治療上有効な薬剤を予め決められたように制御放出させるのに十分な量で疎水性材料を適用する。疎水性材料でコーティングした後、場合により、Opadry(登録商標)のような被膜形成剤の被覆膜をさらにビーズ剤に適用する。こうした被覆膜を設けると、多少なりとも、ビーズ剤の遊離は実質的に低減する。

#### 【0109】

1種以上の放出調節剤を添加することによって、または前皮を貫通する1つ以上の通路を提供することによって、本発明の制御放出性製剤からの治療上有効な薬剤の放出を更に変化させることができる。すなわち、所望の速度に調節することができ、疎水性材料対水溶性材料の比は、いくつかある因子の中で特に、所要の放出速度および選択される材料の溶解特性によって決定される。

#### 【0110】

細孔形成剤として機能する放出調節剤は、有機物であっても無機物であってもよく、こうした放出調節剤には、使用環境下で前皮から溶解、抽出、または浸出させることのできる物質が含まれる。細孔形成剤には、1種以上の親水性材料、例えば、ヒドロキシプロピルセルロースが含まれていてもよい。

#### 【0111】

また、デンブリンやガムなどの緩食促進剤を本発明の持続放出性前皮に含有させることもできる。

#### 【0112】

また、使用環境下でミクロ細孔性単層を形成するのに有用な材料、例えば、カ一ボネート基がポリマー鎖中に複数回出現する炭酸の置換状態ポリエステルを含むなるポリカーボネートの本発明の持続放出性前皮に含有させることができる。

#### 【0113】

また、放出調節剤には、半透過性ポリマーが含まれていてもよい。

#### 【0114】

特定の好ましい実施形態では、放出調節剤は、ヒドロキシプロピルセルロース、ローズ、ラクトース、金属ステアリン酸塩、およびそれらの任意の混合物から選択される。

#### 【0115】

また、本発明の持続放出性前皮には、少なくとも1つの通路、オリフィスなどを含むなる送出手段が含まれていてもよい。米国特許第3,845,770号、同第3,916,889号、同第4,063,064号、および同第4,088,864号に開示されているような方法によって通路を形成することが可能である(これらの特許はいずれも、参照により本明細書に組み入れる)。経路は、円形、三角形、四角形、楕円形、不規則形など、任意の形状をとることができる。

#### 【0116】

##### マトリックスビーズ製剤

本発明の他の実施形態では、先に記載したような制御放出性前皮を有するマトリックスを用いることによって制御放出性製剤が得られる。また、本発明においては、オピオイドのin vitro溶解速度が好ましい範囲内に設定されかつpH依存性またはpH非依存性的にオピオイドが放出される制御放出性マトリックスも利用可能である。制御放出性マトリックス中へ導入するのに好適な物質は、マトリックス形成に使用される方法に依存する。

#### 【0117】

例えば、オレオイド顔料系および(場合により)COK-20のほかに、以下の物質がマトリックス中に含まれていてもよい。

#### 【0118】

親水性および/または疎水性材料、例えば、ガム、セルロースエステル、アクリル樹脂、タンバク質誘導物質。このリストは、限定的なものではなく、活性剤の制御放出を行うことができかつ融解する(または押出に必要の程度まで軟化する)任意の製薬上許容される疎水性材料または親水性材料を、本発明に従って使用することが可能である。

#### 【0119】

消化可能な長鎖炭素の( $C_8 \sim C_{20}$ 、特に、 $C_{12} \sim C_{16}$ )置換もしくは無置換炭化水素、例えば、脂肪酸、脂肪アルコール、脂肪酸のグリセリルエステル、鉱油、植物油、蠟、ステアリアルアルコール、ポリアルケンングリコール。

#### 【0120】

これらのポリマーのうちで、アクリルポリマー、特に、Eudragit(登録商標) R SP0、セルロースエステル、特に、ヒドロキシアルキルセルロースおよびカルボキシアルキルセルロースが好ましい。経口投薬剤形には、少なくとも1種の親水性または疎水性材料が1%~80%(重量基準)の量で含まれていてもよい。

#### 【0121】

疎水性材料が炭化水素である場合、好ましくは、炭化水素の融点は、25~80℃である。長鎖炭化水素材料のうちで、脂肪(脂肪酸)アルコールが好ましい。経口投薬剤形には、少なくとも1種の消化可能な長鎖炭化水素が50%(重量基準)までの量で含まれていてもよい。

#### 【0122】

好ましくは、経口投薬剤形には、少なくとも1種のポリアルケンングリコールが50%(重量基準)までの量で含まれていてもよい。

#### 【0123】

疎水性材料は、好ましくは、アルキルセルロース、アクリル酸およびメタクリル酸のポリマーおよびコポリマー、セラック、ゼイン、水素化ヒマシ油、水素化植物油、またはそれらの混合物からなる群より選ばれる。本発明の特定の好まし

い実施形態では、疎水性材料は、製薬上許容されるアクリルポリマーであり、具体的には、アクリル酸およびメタクリル酸のコポリマー、メチルメタクリレート、メチルメタクリレートコポリマー、エトキシエチルメタクリレート、シアノエチルメタクリレート、アミノアルキルメタクリレートコポリマー、ポリ(アクリル酸)、ポリ(メタクリル酸)、メタクリル酸アルキルアミンコポリマー、ポリ(メチルメタクリレート)、ポリ(メタクリル酸)(無水物)、ポリメタクリレート、ポリアクリルアミド、ポリ(メタクリル酸無水物)、およびグリシジルメタクリレートコポリマーが挙げられるが、これらに限定されるものではない。他の実施形態では、疎水性材料は、ヒドロキシアルキルセルロースのような材料、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびそれらの混合物から選択される。

#### 【0124】

好ましい疎水性材料は水不溶性であり、多かれ少なかれ、はっきりと親水性および/または疎水性の傾向を有する。好ましくは、本発明に有用な疎水性材料の融点は、約30~約200℃、好ましくは約45~約80℃である。特に、疎水性材料には、天然蠟または合成蠟、脂肪アルコール(例えば、ラウリアルアルコール、ミリスチルアルコール、ステアリアルアルコール、セチルアルコール、または好ましくはセトステアリアルアルコール)、脂肪酸類、例えば、硬脂酸、ステアリン酸、ステアリン酸、炭化水素、ノルマルワックス、ステアリン酸、ステアリアルアルコール、ならびに炭化水素主鎖を有する疎水性および親水性材料が含まれていてもよい。好適な例としては、例えば、蜜蝋、グリコワックス(glycowax)、カストールワックス、およびカルナウバワックスが挙げられる。本発明の目的では、蠟は物質とは、室温で通常固体であり約30~約100℃の融点を有する任意の物質として定義付けられる。

#### 【0125】

本発明に従って使用しうる好適な疎水性材料としては、消化可能な長鎖炭素の( $C_8 \sim C_{20}$ 、特に、 $C_{12} \sim C_{16}$ )置換もしくは無置換炭化水素、例えば、脂肪酸、脂肪アルコール、脂肪酸のグリセリルエステル、鉱油、植物油、天然蠟、および合成蠟が挙げられる。25~80℃の融点を有する炭化水素が好ましい。特定の実施形態

では、長鎖状炭化水素材料のうちで、脂肪(脂肪族)アルコールが好ましい。経口投薬剤形には、少なくとも1種の消化可能な長鎖状炭化水素が60% (重量基準)までの量で含まれていてもよい。

#### 【0126】

好ましくは、マトリックス製剤中に2種以上の疎水性材料が一緒に含まれる。他の疎水性材料を含める場合、こうした材料は、好ましくは、天然燐、合成燐、脂肪族、脂肪アルコール、およびそれらの混合物から選択される。具体的には、蠟燭、カルナウバワックス、ステアリン酸、およびステアリアルアルコールが挙げられる。このリストは、限定的なものではない。

#### 【0127】

特定の好適なマトリックスの1つには、少なくとも1種の水溶性ヒドロキシアシルセルロース、少なくとも1種の $C_{12} \sim C_{18}$ 、好ましくは $C_{14} \sim C_{16}$  脂肪族アルコール、および場合により少なくとも1種のポリアルキレングリコールが含まれる。上記の少なくとも1種のヒドロキシアシルセルロースは、好ましくは、ヒドロキシ( $C_{12} \sim C_{18}$ )アルキルセルロース、例えば、ヒドロキシプロピロセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、および特にヒドロキシエチルセルロースである。本発明の経口投薬剤形の少なくとも1種のヒドロキシアシルセルロースの量は、特に、所要の正確なオビオイド放出速度によって決定されるであろう。上記の少なくとも1種の脂肪族アルコールは、例えば、ラウラルアルコール、ミリスチルアルコール、またはステアリアルアルコールであってよい。しかしながら、本発明の経口投薬剤形の特に好ましい実施形態では、少なくとも1種の脂肪族アルコールは、セチルアルコールまたはセトステアリアルアルコールである。本発明の経口投薬剤形中の少なくとも1種の脂肪族アルコールの量は、先に述べたように、所要の正確なオビオイド放出速度によって決定されるであろう。この量はまた、少なくとも1種のポリアルキレングリコールが経口投薬剤形中に存在するかしないかにも依存する。少なくとも1種のポリアルキレングリコールの下では、経口投薬剤形には、好ましくは、少なくとも1種の脂肪族アルコールが20%~50% (重量基準)の量で含まれる。少なくとも1種のポリアルキレングリコールが経口投薬剤形中に存在する場合、少なくとも1種の脂肪族アルコールと少

なくとも1種のポリアルキレングリコールとの合計量は、好ましくは、全重量の20%~50% (重量基準)を占める。

#### 【0128】

1実施形態では、例えば、少なくとも1種のヒドロキシアシルセルロースまたはアクリル樹脂が少なくとも1種の脂肪族アルコール/ポリアルキレングリコールの比によって、製剤からのオビオイドの放出速度はかなりの影響を受ける。少なくとも1種のヒドロキシアシルセルロースが少なくとも1種の脂肪族アルコール/ポリアルキレングリコールの比は1:2~1:4が好ましく、1:3~1:4が特に好ましい。

#### 【0129】

上記の少なくとも1種のポリアルキレングリコールは、例えば、ポリプロピレングリコールであってよく、好ましくは、ポリエチレングリコールである。少なくとも1種のポリアルキレングリコールの数平均分子量は1,000~15,000が好ましく、特に、1,500~12,000が好ましい。

#### 【0130】

別の好適な制御放出性マトリックスには、アルキルセルロース (特にエチルセルロース)、 $C_{12} \sim C_{18}$  脂肪族アルコール、および場合によりポリアルキレングリコールが含まれるであろう。

#### 【0131】

別の好ましい実施形態では、マトリックスには、少なくとも2種の疎水性材料の懸濁上研容される組合せが含まれる。

#### 【0132】

上の成分のほかに、制御放出性マトリックスには、好適な量の他の物質、例えば医薬分野で以前より知られている、希釈剤、清涼剤、結合剤、造粒助剤、着色剤、芳香剤、および滑走剤 (glidant) が含まれていてもよい。

#### 【0133】

#### マトリックスベースのピーズ剤を調製するための方法

本発明に係る固形制御放出性経口投薬剤形の調製を容易にするために、当業者は周知であるマトリックス製剤の調製方法のいずれれを使用してもよい。具体例と

して、マトリックス中の導入は、例えば、次のように行うことができる。(a) 少なくとも1種の水溶性ヒドロキシアルキルセルロースとオビオイドまたはオビオイド塩を含む顆粒を形成、(b) ヒドロキシアルキルセルロースを含む顆粒を少量なくとも1種のC<sub>12</sub>~C<sub>18</sub>脂肪族アルコールと混合し、(c) 場合により、顆粒を圧縮および造粒する。好ましくは、水を用いてヒドロキシアルキルセルロースを圧縮および造粒することによって、顆粒を形成する。この方法の特に好ましい実施形態では、造粒造粒ステップで添加される水の量は、好ましくは、オビオイドの乾燥重量の1.5~5倍、特に、1.75~3.5倍である。

#### 【0134】

更に他の実施形態では、有効成分と一緒に球状化剤を用いて球状化処理することにより、スフエロイド顆粒を形成することができる。微晶質セルロースが好ましい。好適な微晶質セルロースは、例えば、Avicel PH 101(商標、FMC Corporation)として販売される物質である。このような実施形態では、有効成分および球状化剤のほかに、スフエロイド顆粒には結合剤が含まれていてもよい。好適な結合剤、例えば、低粘度の水溶性ポリマーは、医薬分野の当業者には周知である。しかしながら、ヒドロキシプロピルセルロースのような水溶性ヒドロキシ低級アルキルセルロースが好ましい。このほかに(またはこの代わりに)、スフエロイド顆粒には、水不溶性ポリマー、特に、アクリルポリマー、アクリルコポリマー、例えば、メタクリル酸、エチルアクリル酸コポリマー、またはエチルセルロースが含まれていてもよい。このような実施形態では、持続放出性剤皮には、一般に、(a) 顆粒でもしくは脂肪アルコールとの混合物として、または(b) セラッグもしくはゼインのような疎水性材料が含まれるであろう。

#### 【0135】

#### 溶融押出マトリックス

溶融造粒法または溶融押出法を用いて、持続放出性マトリックスを調製することも可能である。一般的には、溶融造粒法では、通常は固体の疎水性材料、例えば、蠟を溶融させ、その中に粉末薬剤を導入する。持続放出性薬剤形を得るために、追加の疎水性物質、例えば、エチルセルロースまたは水不溶性アクリルポリマーを、溶融疎水性材料中に導入する必要がある。溶融造粒法を用いて調製さ

れる持続放出性製剤の例が、米国特許第4,861,598号に記載されている。この特許は、本発明の融受人に譲渡されており、その全内容を、参照により本明細書に組み入れる。

#### 【0136】

追加の疎水性材料には、1種以上の水不溶性熱可塑性物質が、1種以上の疎水性不溶性熱可塑性物質よりも疎水性の強い種以上の熱可塑性物質と混合されて含まれていてもよい。一定した放出が行われるようにすべく、製剤中の各熱可塑性物質は、初期放出段階において、実質的に胃腸液中で分解されず、かつ不溶でなければならぬ。有用な水不溶性熱可塑性物質は、水への溶解度が約1:5,000(w/w)よりも低い物質であってもよい。

#### 【0137】

また、持続放出性マトリックスには、上記の成分のほかに、適量の他の材料、例えば医薬分野で以前より知られている、希釈剤、溶剤、結合剤、造粒助剤、着色剤、香料、および増進剤 (glidant) が含まれていてもよい。これらの追加材料の量は、所望の作用を所望の製剤に付与するのに十分な量であろう。

#### 【0138】

また、溶融押出された多粒子剤を含んだ持続放出性マトリックスには、上記の成分のほかに、適量の他の材料、例えば医薬分野で以前より知られている、希釈剤、溶剤、結合剤、造粒助剤、着色剤、香料、および増進剤 (glidant) が、所望により顆粒の約50重量%までの量で含まれていてもよい。

#### 【0139】

錠剤投薬剤形の調合に使用しうる製薬上研査される剤体および賦形剤の特定の具体例が、参照により本明細書に組み入れられるHandbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986)に記載されている。

#### 【0140】

#### 溶融押出多粒子剤

本発明に係る好適な溶融押出マトリックスの調製には、例えば、オビオイド顆粒を、少なくとも1種の疎水性材料および好ましくは追加の疎水性材料とブレンドして均質混合物を得るステップが含まれていてもよい。次に、十分な温度ま

で均質混合物を加熱することにより、押出するのに十分な程度まで均質混合物を少なくとも軟化させる。その後、得られた均質混合物を押出してストランドを形成する。好ましくは、当該分野で公知の任意の手段により押出物の冷却および切削を行って多粒子剤にする。ストランドの冷却および切削を行って多粒子剤にする。次に、多粒子剤を単位用量に分割する。押出物は、好ましくは、約0.1〜約5mmの直径を有し、治療上有効な薬剤を約8〜約24時間にわたり持続放出させる。

#### 【0141】

本発明の溶融押出物を調製するために場合に使用される方法では、薬水性材料、治療上有効な薬剤、および必要に応じて使用される結合剤を計量して押出機に直接供給し、均質混合物を熱し、均質混合物を押出すことによりストランドを形成し、均質混合物を含有するストランドを冷却し、ストランドを切断して約0.1mm〜約12mmのサイズの粒子にし、更に、この粒子を単位用量まで分割する。本発明のこの態様では、比較的連続した製造工程が実現される。

#### 【0142】

また、押出機のアパーチャーすなわち送出口の直径を調節することにより、押出されるストランドの厚さを変えることができる。更に、押出機の送出口部分は、円形である必要はなく、楕円形、矩形などにすることも可能である。熱線カッター、裁断機などを用いて、送出ストランドを分割して粒子にすることもできる。

#### 【0143】

溶融押出多粒子系は、押出機の送出口オリフィスに応じて、例えば、顆粒剤、スフェロイド剤、またはベレット剤の形態をとることができる。本発明の目的では、用語「溶融押出多粒子剤」、「溶融押出多粒子系」、および「溶融押出粒子」とは、好ましくは、所定の範囲内の類似したサイズおよび/または形状を有し、1種以上の有効な薬剤と、1種以上の賦形剤と、好ましくは、本明細書中に記載の疎水性材料とを含む複数のユニットを意味する。この場合、溶融押出多粒子剤の最さは、約0.1〜約12mmであり、その直径は約0.1〜約5mmである。また、溶融押出多粒子剤は、このサイズの範囲内で任意の幾何学形状をとることができる。この場合、球状化ステップを用いずに、押出物を単に所望の長さ

断し、治療上有効な薬剤の単位用量まで分割してもよい。

#### 【0144】

好ましい1実施形態では、有効量の溶融押出多粒子剤がカプセル剤中に含まれるように経口投薬剤を調製する。例えば、胃液による消化および胃液との接触の際に有効な持続放出を行うのに十分な量の複数の溶融押出多粒子剤をゼラチンカプセル剤中に配置してもよい。

#### 【0145】

もう1つの好ましい実施形態では、従来型の錠剤機を用いて標準的な方法により逆量の多粒子剤押出物を圧縮して錠剤に作る。また、錠剤(圧縮錠剤、すりこみ錠剤)、カプセル剤(硬質ゼラチンカプセル剤および軟質ゼラチンカプセル剤)、および丸剤を作製するための方法および組成については、参照により本明細書に組み入れるRemington's Pharmaceutical Sciences, (Arthur Osol, editor), 1553-1593 (1980)に記載されている。

#### 【0146】

さらに別の好ましい実施形態では、前記でさらに詳細に記載され、そのため参照により本明細書中に組み入れる米国特許第4,957,681号(Klimeschら)に記載されているようにして押出物を錠剤に成形することができる。

#### 【0147】

場合により、持続放出性剥皮(例えば前記の持続放出性剥皮)を用いて、持続放出性溶融押出多粒子系または錠剤にコーティングを施すことが可能であり、あるいはゼラチンカプセル剤に更にコーティングを施すことも可能である。このような剥皮には、好ましくは、重量を約2〜約30%増加させるのに十分な量の疎水性材料が含まれる。しかしながら、特に、利用する特定のオビオイド鈍痛薬化合物の物理的性質および所望の放出速度にもよるが、緩衝層を更に増大させることも可能である。

#### 【0148】

本発明の溶融押出単位投薬剤には、更に、先に開示した治療上有効な薬剤を1種以上含有する溶融押出多粒子剤がカプセル化前に組み合わされて含まれていてもよい。このほか、単位投薬剤には、直ぐに治療効果を得るべく、即時放出性



の治癒上有効な薬剤を所定量含有させることができる。即時放出性の治癒上有効な薬剤は、例えば、別のベレット剤としてゼラチンカンブセル剤中に導入してもよいし、あるいは投薬剤を調整した後、多粒子剤の表面上にコーティングしてもよい(例えば、前掲放出性の剤皮またはマトリックススベースの剤皮)。また、本発明の単粒投薬剤には、希望の効果をj得るべく、制御放出性ビーズ剤およびマトリックス多粒子剤が組み合わされて含まれていてもよい。

#### 【0149】

本発明の持続放出性製剤は、好ましくは、例えば、摂取後、胃液や腸液に触れると、治癒上有効な薬剤を徐々に放出する。発明の溶融押出製剤の持続放出プロフィルは、例えば、遅延剤すなわち疎水性材料の量の変更、疎水性材料に対する可塑性の量の変更、他の成分または断形剤の導入、製造方法の変更などによって、調節可能である。

#### 【0150】

本発明の他の実施形態では、溶融押出される材料を、治癒上有効な薬剤を含有させずに調整し、その後、融薬剤を押出物に添加する。このような製剤に含まれる治癒上有効な薬剤は、典型的には、押出マトリックス材料と一緒にブレンダー、次に、装置化合物の溶剤化を行うことにより、徐放性製剤を形成することになるであろう。このような製剤は、例えば、製剤中に含まれる治癒上有効な薬剤が疎水性材料および/または遅延剤材料の軟化に必要な温度の影響を受け易い場合に有利である。

#### 【0151】

##### 好ましい実施形態の量を説明

以下の実施例により本発明の利々の態様について具体的に説明する。これらの実施例により特許請求の範囲はなんら制限されるものではない。

#### 【0152】

本発明告知の知るかぎり、ナルトレキソンを種々のオピオイドアゴニストと一緒に同時投与した後でその整合的アゴニストの性質を直接比較することはこれまでに行われていない。しかしながら、ヘロインまたはモルヒネのいずれかのチャレンジを受けた被験者において、用量変化の研究が行われ、オピオイドアンタゴ

ニストの性質が評価された。一般的には、ナルトレキソン50mgを予め投与してからその24時間後にヘロイン25mgを静脈内投与した場合、オピオイドアゴニストの作用は完全にブロックされるかまたは低減した。Gonzalez JP, Kroghen RM, 「ナルトレキソン:オピオイド依存症の治療におけるその薬力学的および薬動学的性質ならびに治療効果に関するレビュー」 *Drugs* 1988; 35:192-213; Resnick DR, Valawka J, Freedman AK, Thomas M, 「BN-1639A(ナルトレキソン):新しい麻薬アンタゴニストに関する研究」 *Am. J. Psychiatry* 1974; 131:646-650を参照されたい。これらはいずれも参照により本明細書に組み入れる。

#### 【0153】

##### 実施例1

実施例1では、ランダム化、単盲試験、プラシーボ対照、および単回投与による4法交差試験を行った。これにより、ナルトレキソン経口液剤6.4mgが6人の正常な健康女性ボランティアにおいてヒドロコドン15mgのオピオイドアゴニスト作用をブロックするかを評価した。実験側体群には女性だけが含まれていた。なぜなら、以前の観察において、女性の方が男性よりもオピオイドアゴニスト作用に対する感受性が高いことが示唆されたためである。4種の治療法は、NTR/AP(ヒドロコドン1.5およびアセトアミノフェン750mgの2つの錠剤、Vicodin ES(登録商標)) + ナルトレキソン経口液剤3.2mg、NTR/AP(2×7.5mg) + ナルトレキソン経口液剤0.4mg、NTR比較( comparator)錠剤(2×750mg Trilisate(登録商標)錠剤) + ナルトレキソン経口液剤(プラシーボ)、NTR/AP(Vicodin ES(登録商標)の2つの錠剤) + ナルトレキソン経口液剤(プラシーボ)であった。いずれの治療法についても、絶食状態で投与した。それぞれの投与の間で48時間のウォッシュアウト期間を設けた。被験者と、これらの4種の治療法グループの4つの治療法と順にランダムに割り当てた。最初の投与を行う直前に被験者は試験施設に集まり、最後の投与を行ってから24時間後の投与評価が終了するまで拘束状態にあった。安全性の測定は、副作用の報告、生命徴候、異常な実験値、異常な外診結果、およびECGの結果からなっていた。また、薬力学的パラメーター(瞳孔サイズおよび改良型特異的薬効アンケート調査)についても評価した。

#### 【0154】

試験治療法

4種の治療薬は以下の通りであった。

## 【0155】

ヒドロコドン即時放出性錠剤(2×7.5mg) + ナルトレキソン経口液剤0.2mg。

## 【0156】

ヒドロコドン即時放出性錠剤(2×7.5mg) + ナルトレキソン経口液剤0.4mg。

## 【0157】

ヒドロコドン即時放出性比較錠剤 + プラシーボナルトレキソン経口液剤。

## 【0158】

プラシーボヒドロコドン即時放出性錠剤(2×7.5mg) + プラシーボナルトレキソン経口液剤。

## 【0159】

試験製剤

この試験で評価した製品には、Vicodin ES (登録商標) (酒石酸オキセコドン 7.5mgおよびアセトアミノプロフェン750mg, Knoll Pharmaceuticals)、比較物質(Comparator)として利用したTrilisate (登録商標) (コリンマグネシウムトリサリチレート750mg, Purdue Frederick)、およびナルトレキソン粉末薬が含まれていた。Vicodin ES (登録商標)を活性治療薬として選択した。なぜなら、この製品中のアセトアミノプロフェン部分は、中枢神経系にも鎮痛効果にも影響を及ぼさないと考えられるからである。「比較物質」として使用するためにTrilisateを選択した。なぜなら、その物理的外観がVicodin ES (登録商標)と類似しているうえに、中枢神経系にも鎮痛効果にも影響を及ぼさないからである。市販の錠剤(Revia (登録商標) 50mg錠剤, DuPont)を用いてナルトレキソン錠剤を選択することに より、経口液剤を調製する際の全体的な精度を向上させた。現場の研究薬剤師が、適切な医薬品調合法を利用して滅菌環境下でナルトレキソン錠剤から経口液剤を再調製した。ナルトレキソン錠剤(Qualitest Chemical)を使用してナルトレキソン液剤を調製した。ナルトレキシンの個々のストック溶液は、Tsang および Boitsmanにより提案された方法に変更を加えて調製した。Tsang, BK, Boitsman R. 「液状ナルトレキシンの室温安定性」 *Anesthesiology* 1995; 83: 1864. この

文献は参照により本明細書に組み入れられる。ナルトレキソンストック溶液の調製は、次のように行った。各投与期間の直前(60分以内)に、ナルトレキソン錠剤32mg および64mgを秤量した。これらの部分をそれぞれ、蒸留水50mL + 単射シロップ50mL (NF: 米国医薬品典)中に溶解し、最終体積を100mLとした。最終溶液の濃度はそれぞれ、0.32mg/mL (32mg/100mL)および0.64mg/mL (64mg/100mL)であった。これらの濃度を用いることにより、各投与期間中に同じ体積(10mL)のナルトレキソン経口液剤を投与できるようにした。ナルトレキソン経口液剤プラシーボは、活性溶液と同じビジュアルで調製した。活性溶液と同じような味を呈するように、苦味剤Bitterguard(デナトニウムベンゾエート, NF)の添加を行った。

## 【0160】

薬力学的測定

a. 瞳孔サイズ - 瞳孔測定により調べる。

## 【0161】

75mmレンズおよび内蔵エレクトロニクリングフラッシュを備えたPolaroid 0 0-5カメラにPolaroid ER 669-インスタントバックフィルム12を装填して、瞳孔直径の測定を行った。この方法は、瞳孔を調べるための安全で正確な方法として受け入れられるようになっており、一般に、赤外線テレビ瞳孔測定法(より汎用性がありかつ高性能であるが、かなり高価で取扱いの難しい方法)に次ぐ方法であると考えられている。Polaroid 00-5法の精度は0.1mm以内であると言われている。Czarnecki JS, Pilley SF, Thompson HS. "The use of Photography in the Clinical Evaluation of Unequal Pupils". *Canad. J. Ophthalmol.* 1979; 14: 29 7-302を参照されたい。この文献は、参照により本明細書に組み入れる。

## 【0162】

次のように瞳孔直径を測定した。フラッシュの角度反射によって水平方向の瞳孔周辺が不明瞭になるのを避けるために、リングフラッシュの30秒および90秒の方向を2つの小片でカバーするようにカメラを改造した。被験者の顔の前面で3インチチフフレームが側方眼窩縁に当接するようにカメラを配置し、視線がそのカメラ領域の上部すれすれを向くようにした(上方すれすれ入射(upgaze))を最小限に抑えるため)。カメラ本体の上部越しに遠方の非調節性標的に視線を固定するように

被験者に指示し、調節性瞳孔反射を最小限に抑えるようにした。被験者が遠方を凝視している状態で写真を撮影した。写真はいずれも、一定の周囲光の下で撮影した。瞳孔潜伏時間は、フラッシュが瞳孔直径に影響を及ぼさない時間であった。フラッシュの後、瞳孔の持続性収縮は起こらないが、短時間の収縮は観測される。従って、フラッシュは、この試験に必要な測定には影響を及ぼさなかった。Saith SA, Dewhist RR. "A Single Diagnostic Test for Pupillary Abnormality in Diabetic Autonomic Neuropathy", Diabetic Medicine 1988;3:38-41を参照されたい。この文献は、参照により本明細書に組み入れる。所定の時間(周囲温度にもよるが、約1分間)でプリントの現像を行うと、被験者の顔中部の1対1の写真が得られ、瞳孔はプリントの上端に現れる。次に、0.1mmまで校正された標尺の内蔵された単純なルーペを用いて瞳孔直径を測定する。プロトコルに規定された各時間で左眼だけを対象に瞳孔効果を調べた。

#### 【0163】

##### b. 改良型特異的薬効アンケート調査

アンケート調査は、JasinskiおよびTrestonが使用した22の質問事項に改良を加えたものである。Jasinski DR., "Assessment of the Abuse Potential of Morphine-Like Drugs (男性に利用される方法)", Drug Addiction 1 (Martin, W R., ed.), 1987:197-208. Springer-Verlag, New York; Preson KL, Jasinski DR, Testa M., "Abuse Potential and Pharmacological Comparison of Triaxolol and Morphine", Drug and Alcohol Dependence 1991;27:7-17を参照されたい。これらの文献はいずれも、参照により本明細書に組み入れる。このアンケートは10項目からなり、血液を採取する10分前に被験者が評価した。この項目は、アヘン作動薬の微細に関連付けられたものであり、次の通りであった。

#### 【0164】

被験者への質問内容: 1)あなたは薬物の効果を感じますか? 2)あなたは皮膚にかゆみを感じますか? 3)あなたは楽な気持ちを感じますか? 4)あなたは眠気を感じますか? 5)あなたは酔いを感ずりますか? 6)あなたは神経のいらだちを感じますか? 7)あなたは元気いっぱいであると感じますか? 8)あなたは話をする必要を感じますか? 9)あなたは胃のむかつきを感じますか? 10)あなたはめまいを感じま

すか? この際、被験者は、10mmの視覚的アナログスケール(VAS)に沿って縦線を引きくことにより、項目の評価を行った。このスケール的一端には「まったく感じない」と記され、他端には「かなり感じる」と記されていた。

#### 【0165】

左眼の瞳孔サイズは、基準時間(投与前30分以内)および投与後0.5、1、2、4、6、9、および2時間後測定した。また、被験者は、基準時間および投与後0.5、1、2、4、6、9、および2時間後薬効スコアを評価し、改良型特異的薬効アンケート調査("MSHQ")用の視覚的アナログスケール上に記入した。

#### 【0166】

ナルトレキソン用量に対する11種のレスポンス(MSDE)の質問および瞳孔直径の測定を示すそれぞれのグラフを、視覚的および統計的に調べ、この試験に使用したヒドロコドンの用量と組み合わせて、ナルトレキシンの公称有効用量を決定した。

#### 【0167】

報告した副作用は、一般にオピオイド鎮痛薬の投与に関連付けられるものであり、そのほとんどは「中程度」のものとして分類された。重度の副作用や死亡はまったく起こらなかった。また、副作用が原因で試験を中断した被験者はいなかった。

#### 【0168】

結果は図1および2に示されている。

#### 【0169】

図1は、ヒドロコドンにより誘発されたVAS(視覚的アナログスケール)「薬効」に対するナルトレキシンの拮抗作用を示している。この図は、改良型特異的薬効アンケート調査の最初の質問に関するものであり、被験者への質問内容は、「あなたは薬物の効果を感じますか?」である。これらの結果から示唆されるように、ナルトレキシンの用量・必要効果が存在し、ナルトレキソン用量の増大に伴ってヒドロコドンのVAS「薬効」は減少した。ナルトレキソン用量0.4mgの場合、ナルトレキソン用量3.2mgの場合よりも、ヒドロコドン用量15mgの薬効に對してより大きな拮抗作用を示した。ヒドロコドンのオピオイド作用は、ナルトレ

キノン用量6.4mgによって完全にはブロックされなかった。図2は、ヒドロコドンにより誘発された瞳孔収縮に対するナルトレキシンの拮抗作用を示している。これらの結果からもナルトレキシノンに関して用量-応答効果が見られ、ヒドロコドン15mgを投与された被験者の瞳孔収縮は、ナルトレキシノンの用量を増大させることで減少した。ナルトレキシノン用量6.4mgの場合、ナルトレキシノン用量3.2mgの場合よりも、ヒドロコドンにより誘発された瞳孔収縮に対してより大きな拮抗作用を示した。ヒドロコドンによる瞳孔収縮は、ナルトレキシノン用量6.4mgによって完全にブロックされなかった。偽薬グループで、最小量の瞳孔収縮を生じた。ヒドロコドン+ナルトレキシノン偽薬グループは、最大の瞳孔収縮を示し、従って、瞳孔直径の測定値は最小であった。

#### 【0170】

##### 実施例2

実施例2では、正常な健康女性被験者において、10期、ランダム化、交差、および単盲検による試験を行って、経口ナルトレキシノン対経口ヒドロコドンの比を評価した。これにより、名目上、オピオイド作動薬作用は最小限に抑えられた。21人の被験者がこの試験に登録し、16人が試験を完了した。10期の治療には、N/VR/NAP(錠剤1個あたりヒドロコドン7.5およびアセトアミノフェン750mgの2つの錠剤、Vicodin ES(登録商標))+次の用量: 0.4mg/10mL、0.8mg/10mL、1.6mg/10mL、3.2mg/10mL、4.8mg/10mL、6.4mg/10mL、9.6mg/10mL、12.8mg/10mLのナルトレキシノン経口液剤および偽薬ナルトレキシノン経口液剤、更に、ヒドロコドン即時放出性コンパトラール錠剤(2×750mg TriHesate(登録商標)錠剤)+偽薬ナルトレキシノン経口液剤が含まれていた。いずれの治療薬についても、絶食状態で投与した。それぞれの投与の間で8時間のウォッシュアウト期間を設けた。被験者を、これらの10種の治療薬グループの10期の治療シーケンスにランダムに割り当てた。最初の投与を行う前の夕方に被験者は試験施設に集まり、最後の投与を行ってから24時間後の投与評価が終了するまで拘束状態にあった。安全性の測定は、副作用の報告、生命徴象、異常な変動値、異常な外診結果、およびECGの結果からなっていた。血漿中のヒドロコドン、ナルトレキシノン、および $\beta$ - $\beta$ -ナルトレキノールレベルを調べた。これから薬物動態学的値が計算および分析されるであ

ろ。また、薬力学的パラメーター(瞳孔サイズおよび改良型特異的薬効アンケート調査)についても評価した。

#### 【0171】

##### 投与レジメ

投与レジメは次の通りであった。

#### 【0172】

8時間の絶食を行ってから第1期〜第10期の投与日のほぼ08:00にナルトレキシノン経口液剤10mL(偽薬)と一緒にヒドロコドン即時放出性コンパトラール(偽薬)錠剤を投与した。投与後さらに4時間絶食を続けた。

#### 【0173】

8時間の絶食を行ってから第1期〜第10期の投与日のほぼ08:00にナルトレキシノン経口液剤10mL(偽薬)と一緒にヒドロコドン即時放出性錠剤(2×7.5mg)を投与した。投与後さらに4時間絶食を続けた。

#### 【0174】

8時間の絶食を行ってから第1期〜第10期の投与日のほぼ08:00にナルトレキシノン経口液剤10mL(0.4mg)と一緒にヒドロコドン即時放出性錠剤(2×7.5mg)を投与した。投与後さらに4時間絶食を続けた。

#### 【0175】

8時間の絶食を行ってから第1期〜第10期の投与日のほぼ08:00にナルトレキシノン経口液剤10mL(0.8mg)と一緒にヒドロコドン即時放出性錠剤(2×7.5mg)を投与した。投与後さらに4時間絶食を続けた。

#### 【0176】

8時間の絶食を行ってから第1期〜第10期の投与日のほぼ08:00にナルトレキシノン経口液剤10mL(1.6mg)と一緒にヒドロコドン即時放出性錠剤(2×7.5mg)を投与した。投与後さらに4時間絶食を続けた。

#### 【0177】

8時間の絶食を行ってから第1期〜第10期の投与日のほぼ08:00にナルトレキシノン経口液剤10mL(3.2mg)と一緒にヒドロコドン即時放出性錠剤(2×7.5mg)を投与した。投与後さらに4時間絶食を続けた。

## 【0178】

8時間の絶食を行ってから第1期～第10期の投与日のほぼ08:00にナルトレキシン経口液剤10ml(4.8mg)と一緒にヒドロコドン即時放出性錠剤(2×7.5mg)を投与した。投与後さらに4時間絶食を続けた。

## 【0179】

8時間の絶食を行ってから第1期～第10期の投与日のほぼ08:00にナルトレキシン経口液剤10ml(6.4mg)と一緒にヒドロコドン即時放出性錠剤(2×7.5mg)を投与した。投与後さらに4時間絶食を続けた。

## 【0180】

8時間の絶食を行ってから第1期～第10期の投与日のほぼ08:00にナルトレキシン経口液剤10ml(9.6mg)と一緒にヒドロコドン即時放出性錠剤(2×7.5mg)を投与した。投与後さらに4時間絶食を続けた。

## 【0181】

8時間の絶食を行ってから第1期～第10期の投与日のほぼ08:00にナルトレキシン経口液剤10ml(12.8mg)と一緒にヒドロコドン即時放出性錠剤(2×7.5mg)を投与した。投与後さらに4時間絶食を続けた。

## 【0182】

各投与日に所定の薬剤を各用量で投与したが、被験者はその投与前(8時間)にわたり絶食し、投与後さらに4時間絶食を続けた。最初の投与(0時間)を行う前に(投与前30分以内)にベースライン用血液サンプル(血漿中のヒドロコドン、ナルトレキシン、およびβ-ナルトレキシン濃度を調べるため)を採取し、更に、投与後0.5、1、2、4、6および9時間で採取した。サンプルはすべて、予定時間の±2分以内に採取した。基準時間(投与前30分以内)ならびに投与後0.5、1、2、4、6および9時間で血液サンプルの採取を行う直前に以下の薬力学的パラメーターの測定を行った。

## 【0183】

各投与期間の直前にナルトレキシン錠剤4、8、16、32、48、64、96、および128mgを投与し、8時間のナルトレキシンストック溶液を調製した。これらの錠剤アリコートはそれぞれ、蒸留水50ml+単シロップ50ml中に溶解した。最終溶液は10ml

1であり、その濃度は0.04、0.08、0.16、0.32、0.48、0.96、および1.28mg/mlであった。これらの濃度を用いることにより、各投与期間中に同じ体積(10ml)のナルトレキシン経口液剤を投与できるようにした。ナルトレキシン偽薬溶液は、活性溶液と同じビヒクルで調製した。活性溶液と同じような味を呈するように、苦味剤Litreguard Powder(デナトニウムベンゾエート)の添加を行った。

## 【0184】

薬力学的測定

実施例2の薬力学的測定値は、上記の実施例に従った手順に従って得た。

## 【0185】

所定の時間における各処置に関する平均「薬効」VASスコアおよび瞳孔直径を図3および4にそれぞれ示す。一般的には、ナルトレキシンの用量を増大させて(0mg～12.8mgの範囲)ヒドロコドン即時放出剤/アセトアミノフェン(「HYDR/APAF」)を1回投与すると、「薬効」VASスコアが全体的に減少するとともに瞳孔直径も減少した。図6および6aは、各ナルトレキシン用量の対数値に対して、対応する平均最大「薬効」VASスコア(±95% CI)および平均瞳孔直径(±95% CI)を表している。これらの図から、瞳孔効果に関する用量-応答関係の方が「薬効」VAS効果の場合よりも大きな用量-応答関係を示すことが分かる。

## 【0186】

これらの結果から分かるように、ナルトレキシン0.4mgを投与した場合でさえも、ヒドロコドン投与の薬理学的効果は低減した。ナルトレキシン約0.4mgのときにヒドロコドン用量15mgに対して最小の拮抗作用を示した。ナルトレキシン用量が0.4mgを超えると、ヒドロコドン投与の効果が減少し始めた。

## 【0187】

報告した副作用は、一般にオピオイド鎮痛薬の投与に関連付けられるものであり、そのほとんどは「マイルドな」ものとして分類された。全体で5人の被験者(5/21)は、試験を中断した。3人の被験者は副作用が原因で中断した。これらの被験者のうちの2人は、重度でないとは分類された副作用を伴った。1人の被験者は、重度であると分類された貧血を起こし、鎮静剤を必要とした。他の2人の被験者は、試験に参加できなくなる程度に存在すると担当医師が判断したため

に中断した。この試験で死亡は起こらなかった。

#### 【0188】

一般的には、ナルトレキソン経口液剤の用量を増大させて(0mg~12.8mgの範囲)ヒドロコドン即時放出性錠剤15mgを1回投与すると、「薬効」VASスコアが全体的に減少し瞳孔直径は増加した。

#### 【0189】

##### 実施例3

実施例3では、ヒドロコドン即時放出性錠剤およびナルトレキソン経口液剤を投与したモルヒネ依存性ボランティアにおいて急性型鎮痛症状を評価した試験の結果を示す。この試験は、単純盲検、1回投与、およびプラシーボ対照によるナルトレキソン用量増大試験であり、オピオイドに対して身体的依存のある被験者を対象とした。試験対象被験者(5人)は、Narcanチャレンジ、嘔吐重症指数スコア、身体検査、細脈、および尿薬剤スクリーニングの結果から判断して、オピオイド依存性であり、その時点で疼痛に対する治療を望んでいなかった。ヒドロコドン即時放出剤およびナルトレキシンの同時投与を行った後で急性型鎮痛症状を評価するために、ヒドロコドン服用患者の使用する用量レベルをシミュレートすべく、ヒドロコドン即時放出剤の用量30mgを選択した。これは、オピオイドの投与されたことのない被験者において、他の一般に使用されるオピオイド等価鎮痛作用を示すと考えられる用量である。ヒドロコドンの相対的鎮痛効果は、オキシコドンの鎮痛効果と同等であり、経口モルヒネの鎮痛効果の約2倍であると考えられている。

#### 【0190】

##### 試験処置

処置は次の通りであった。

#### 【0191】

ヒドロコドン/アセトアミノフェン即時放出性(NTR/AP)錠剤30mg(Lortab(登録商標) 3×10mg) + 用量を増大させたナルトレキソン経口液剤0、0.25mg、0.5mg、1.0mg、および2.0mg。ヒドロコドン/アセトアミノフェン即時放出性(NTR/AP)錠剤30mg(Lortab(登録商標) 3×10mg) + ナルトレキソンプラシーボ経口液剤

。ナルトレキソン経口液剤およびプラシーボ液剤は、実施例1~2に従って調製した。

#### 【0192】

規則的な時間間隔で、すなわち毎日午前0時および10時から午後4時および10時に経口モルヒネ15mgを筋肉内投与することによって、6日間かけて被験者を安定化させた。経口モルヒネ15mgの筋肉内投与は、ヒドロコドン30mgの経口投与と同等である。安定化を行った後、試験治療薬の投与日の午前10時に試験治療薬を投与、それから6時間にわたり観察を行った。6時間後に急性型鎮痛症状が現れない場合、午後4時に経口モルヒネ15mgを再び筋肉内投与した。次の試験薬剤の投与を行う前に48時間かけて被験者を安定化させた。各処置(1~4)後、急性型鎮痛症状が現れない場合、以下の処置の中から次の番号順に試験治療薬を被験者に投与した。

#### 【0193】

処置番号1: 8時間の絶食を行った後、投与日のほぼ10:00にプラシーボナルトレキソン(10mL)経口液剤と一緒にNTR/AP錠剤30mg(Lortab(登録商標) 3×10mg)を投与する。投与後、引き続き(4) 時間絶食を行う。

#### 【0194】

処置番号2: 8時間の絶食を行った後、投与日のほぼ10:00に0.25mgナルトレキソン(10mL)経口液剤と一緒にNTR/AP錠剤30mg(Lortab(登録商標) 3×10mg)を投与する。投与後、引き続き(4) 時間絶食を行う。

#### 【0195】

処置番号3: 8時間の絶食を行った後、投与日のほぼ10:00に0.5mgナルトレキソン(10mL)経口液剤と一緒にNTR/AP錠剤30mg(Lortab(登録商標) 3×10mg)を投与する。投与後、引き続き(4) 時間絶食を行う。

#### 【0196】

処置番号4: 8時間の絶食を行った後、投与日のほぼ10:00に1.0mgナルトレキソン(10mL)経口液剤と一緒にNTR/AP錠剤30mg(Lortab(登録商標) 3×10mg)を投与する。投与後、引き続き(4) 時間絶食を行う。

#### 【0197】

処置番号5：8時間の絶食を行った後、投与日のほぼ10:00に2.0mgナルトレキソン(10mL)経口液剤と一緒にHYIR/AP錠剤30mg(Lortab(登録商標) 3×10mg)を投与する。投与後、引き続き(4) 時間絶食を行う。

【0198】

投与の0.5時間前および投与の0.5、1、2、4、および6時間後に、血液サンプルを採取した。Pupilscan瞳孔計を用いて瞳孔直径の測定値を求め、ミリメートルの少数以下を四捨五入してミリメートル単位で記録した。各試験期間の後、48時間にわたるウォッシュアウト期間を設けた。4人の被験者が試験を終了し、1人の被験者はとりやめられた。ナルトレキシソンの効果として、1および2mgの場合、わずかな鎮痛(鎮痛の強度)が得られた。

【0199】

プロトコルを修正し、12人の実験対象被験者をこのプロトコルに従って試験した。このプロトコルは、ナルトレキシソンの比を増大させたこと以外は先に述べた試験と同じであった。修正プロトコルのナルトレキソン用量は、0、1、2、4、および8mgであった。実験対象被験者のうちの8人が試験を終了し、4人はとりやめられた。

【0200】

各被験者に対して生命徴候を監視し、更に、オピオイド鎮痛の徴候および症状を監視した。鎮痛徴候としては、頻つまりもしくは尿水、流涎、あくび、発汗、震え、嘔吐、起毛、瞳孔散大、瞳孔激性、および不眠が挙げられる。鎮痛症状としては、温度変化の感覚、関節、骨、もしくは筋肉の痛み、胃の膨満、皮膚のかゆみ、および吐き気が挙げられ、被験者は、これらの症状の主観的な経験を報告する。

【0201】

薬物併用の主観的経験の尺度を示すために、被験者は、試験期間にわたるアンケートの質問に答えた。実施例1に記載したように、質問に対する答えを相対的アナログスケール上で等級分けした。評価した主観的経験は、次の通りであった：薬物の好き嫌い、薬効の知覚能力、発汗、不眠、震え、流涎、鼻閉、胃の不調、めまい、眩暈、寒気、発熱、筋肉痛、緊張もしくは弛緩、錯乱、恐怖感、被刺感、

性、多汗性、鎮痛の感覚、薬型の感覚。また、被験者の観察を次の観点から行った：あくび、ひきつき、弛緩、尿血、瞳孔激性、鎮痛。このほか、血圧、脈拍数、呼吸数、瞳孔サイズ、および体温の監視も行った。

【0202】

被験者のうちの5人に対するデータを以下に示す。図7A～Cは、アンケートの質問から得られたヒドロコドンの主観的知覚の平均スコアを表しており、投与後の時間の間数として、またナルトレキシソンの用量の間数としてプロットしたものである。図7Aは、種々の量のナルトレキシソンの存在下で被験者がヒドロコドンの効果を感ずる能力を示している。図7BおよびCは、それぞれ、種々の量のナルトレキシソンの存在下におけるヒドロコドンに対する被験者の好みと感ずるまたは好ましくないと感ずる主観的経験を示している。

【0203】

図8AおよびBは、ヒドロコドンの効果についての主観的知覚の平均スコアを表しており、投与後の時間の間数として、またナルトレキシソンの用量の間数としてプロットしたものである。図8Aは、種々の量のナルトレキシソンの存在下におけるヒドロコドンの効果により鎮痛症状の主観的知覚を示している。図8Bは、種々の量のナルトレキシソンの存在下における鎮痛の経験を示している。

図9Aは、種々の量のナルトレキシソンの存在下においてヒドロコドンが瞳孔サイズに及ぼす影響を示している。図9Bは、種々の量のナルトレキシソンの存在下におけるヒドロコドンの効果による明らかな鎮痛症状を被験者の立場から示したものである。

【0204】

図10A～Cは、図7A～Cに示されている曲線の下側面積を6時間の観察時間に関わり積分してナルトレキシソンの用量の間数として示したものであり、更に、ナルトレキシソンのプラシーボ応答(ヒドロコドン30mg、ナルトレキシソン0mg)に対する95%信頼レベルも示されている。図10Aから分かるように、8mgまでのナルトレキシソンを用いた場合、被験者がヒドロコドンの効果を知覚する能力はなくなる。すなわち、各ナルトレキシソン用量に対して観測された集測値から得られるAUC(0～6時間)は、ナルトレキシソンプラシーボ応答に対する95%信頼限界内に完全に含まれ

る。図10Bは、ヒドロコドンに対する被験者の好ましいと感じる主観的経験のAUC(0~6時間)をナルトレキソンの用量の関数として示している。図10Bから分かるように、ナルトレキソンの用量が1mgを超えると、被験者の好ましいと感じる経験は低減する。すなわち、AUCの実測値(0~6時間)は、ナルトレキソン約1mgのところからナルトレキソンプラシーボに対する95%信頼限界よりも小さくなる。図10Cから分かるように、ナルトレキソンの用量が1mgを超えると、被験者の好ましくないと感じる経験は増大する。すなわち、AUCの実測値(0~6時間)は、ナルトレキソン約1mgのところからナルトレキソンプラシーボに対する95%信頼限界よりも大きくなる。

#### 【0205】

図11A~Cは、図8A~Bおよび図9Aに示されている曲線の下側面積を6時間の観察時間にわたり積分してナルトレキソンの用量の関数として示したものであり、更に、ナルトレキソンのプラシーボ応答(ヒドロコドン30mg、ナルトレキソン0mg)に対する95%信頼レベルも示されている。図11Aは、種々の量のナルトレキソンの存在下で継続的主観的経験のAUC(0~6時間)を示している。図11Aから分かるように、ナルトレキソンの用量が約0.75mgを超えると、疾患の主観的経験が現れる。すなわち、各ナルトレキソン用量に対して図8Aで観察されたAUCの実測値(0~6時間)は、ナルトレキソン約0.75mgのところからナルトレキソンプラシーボ応答に対する95%信頼限界より大きくなる。図11Bは、種々の量のナルトレキソンの存在下で疾患の主観的経験のAUC(0~6時間)を示している。図11Bから分かるように、ナルトレキソンの用量が約0.75mgを超えると、疾患の主観的経験が現れる。すなわち、各ナルトレキソン用量に対して図8Bで観察されたAUCの実測値(0~6時間)は、ナルトレキソン約0.75mgのところからナルトレキソンプラシーボ応答に対する95%信頼限界より大きくなる。図11Cは、瞳孔サイズ変化の実測値のAUC(0~6時間)をナルトレキソンの用量の関数として示している。図11Cから分かるように、8mgまでのナルトレキソンを用いた場合、ヒドロコドンの縮瞳効果はなくなる。すなわち、各ナルトレキソン用量に対して図8Aで観察された実測値から得られるAUC(0~6時間)は、ナルトレキソンプラシーボ応答に対する95%信頼限界内に完全に含まれる。

#### 【0206】

臨床試験の結果、ヒドロコドンは、ナルトレキソンと併用した場合、0.5時間未満に出現し、0.5~1時間以内にピークに達し、3~4時間以内に著しく減少することが分かった。弱い用量・応答曲線が得られた。ナルトレキソンを添加すると、ヒドロコドンに対する好ましいと感じる主観的経験は低減し、ヒドロコドンに対する疾患の主観的経験は増大し、疾患についての主観的経験およびヒドロコドン効果により数値症状の主観的経験は増大した。これらの経験は、明らかに嫌悪感を生じるものであった。

#### 【0207】

本発明の特定の好ましい実施例を参照しながら本発明について説明および例示を行ってきたが、本発明の精神および範囲から逸脱することなく、本発明の範囲内で容易に変更を加えることができるは、当業者には分かるであろう。このような変更は、添付の特許請求の範囲に含めるものとする。

#### 【図面の簡単な説明】

以下の図面は本発明の実施形態を例示するものであり、特許請求の範囲により包含される本発明の範囲を制限するものではない。

#### 【図1】

図1は、実施例1についてのヒドロコドン誘導VAS(視覚アナログスケール)

「薬効」のナルトレキソン拮抗作用を示す。

#### 【図2】

図2は、実施例1についてのヒドロコドン誘導瞳孔縮小のナルトレキソン拮抗作用を示す。

#### 【図3】

図3は、実施例2のそれぞれの治療についての時間経過に対する平均「薬効」VASスコアを示す。

#### 【図4】

図4は、実施例2のそれぞれの治療についての時間経過に対する平均「薬効」瞳孔直径を示す。

#### 【図5】



図5は、実施例2のそれぞれのナルトレキソン用量からの対数に対する平均最大「薬効」VASスコア（ $\pm 95\%$  CI）を示す。

【図6】

図6は、実施例2のそれぞれのナルトレキソン用量からの対数に対する平均最少瞳孔直径（ $\pm 95\%$  CI）を示す。

【図7】

A：実施例3において可変量のナルトレキソン存在下でヒドロコドン効果を感じる被験者の能力を示す。

BおよびC：実施例3において可変量のナルトレキソン存在下でヒドロコドン被験者が好ましくないまたは嫌だとそれぞれ感じる主観的経験を示す。

【図8】

A：実施例3における可変量のナルトレキソン存在下でのヒドロコドン効果からの禁断症状の被験者の経験を示す。

B：実施例3における可変量のナルトレキソン存在下での疾病の主観的経験を示す。

【図9】

A：実施例3において可変量のナルトレキソン存在下でヒドロコドンが瞳孔サイズに及ぼす効果を示す。

B：実施例3において可変量のナルトレキソン存在下でヒドロコドン効果からの禁断症状の、観測者から見たときの見かけの程度を示す。

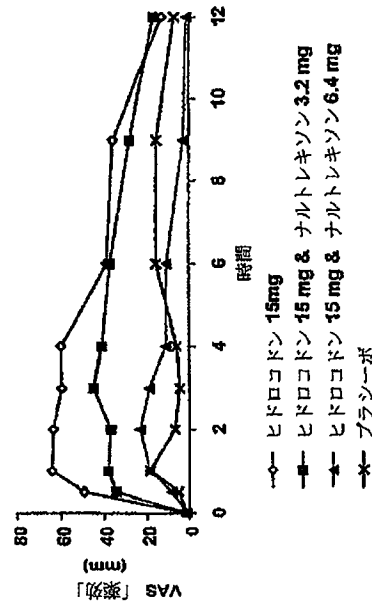
【図10】

A～C：ナルトレキソン用量の図数としての、6時間の観察期間にわたって積分した図7 A～Cに示される曲線下面積、およびナルトレキシンのプラシーボ応答（ヒドロコドン30mg、ナルトレキソン0mg）に対する95%信頼レベルを示す。

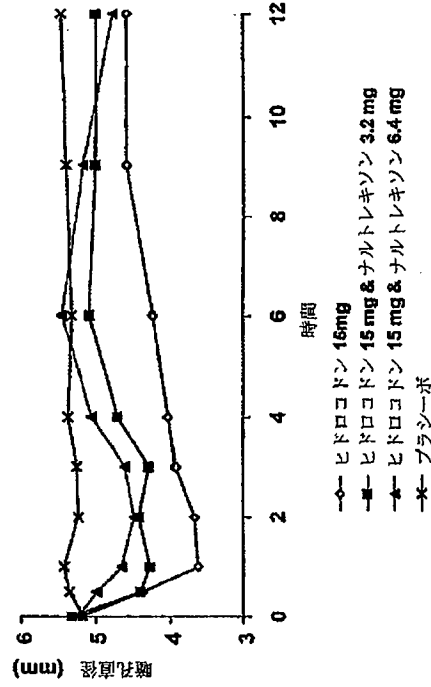
【図11】

A～C：ナルトレキソン用量の図数としての、6時間の観察期間にわたって積分した図8 A～Bおよび図9 Aに示される曲線下面積、およびナルトレキシンのプラシーボ応答（ヒドロコドン30mg、ナルトレキソン0mg）に対する95%信頼レベルを示す。

【図1】  
FIGURE 1



【図2】  
FIGURE 2



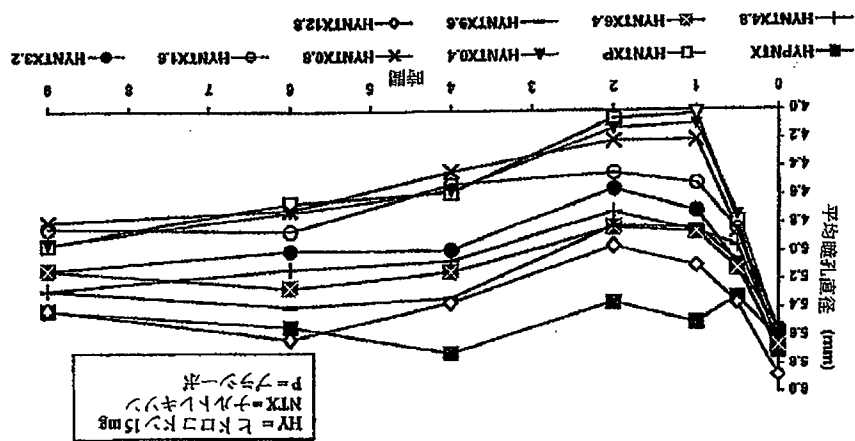


FIGURE 4

【図4】

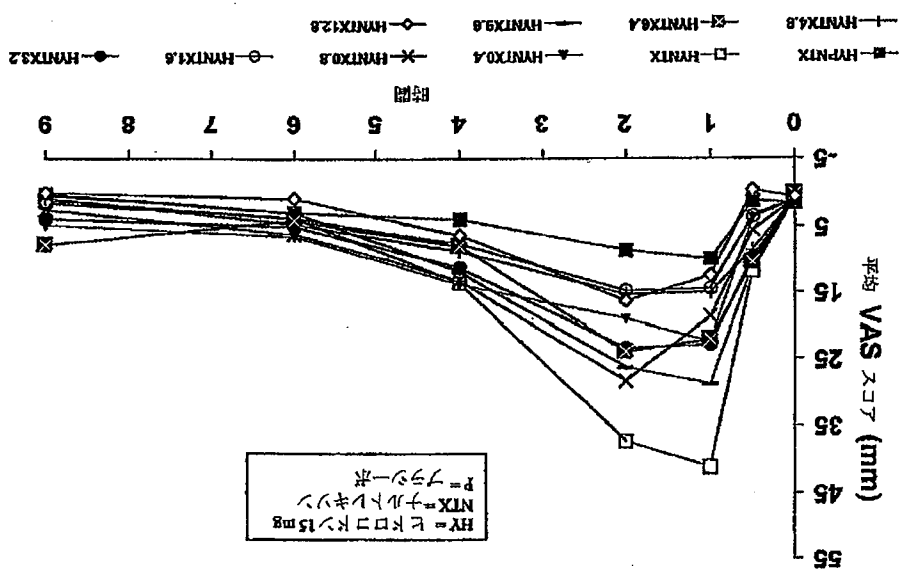
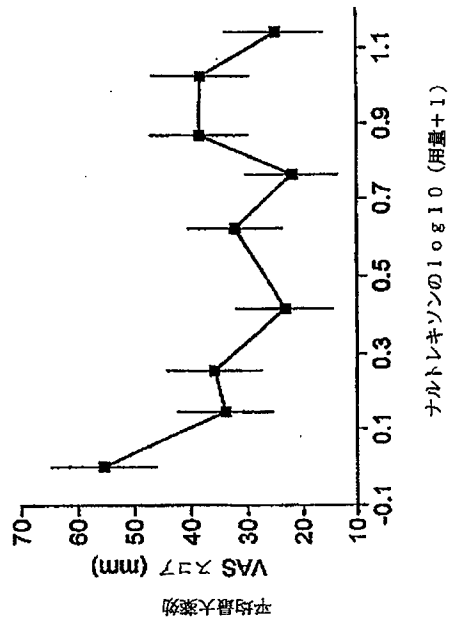


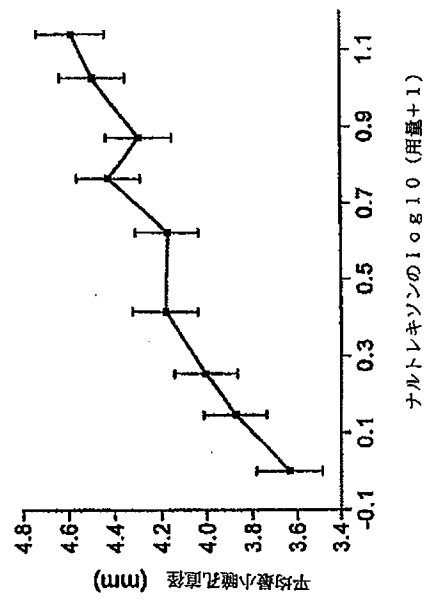
FIGURE 3

【図3】

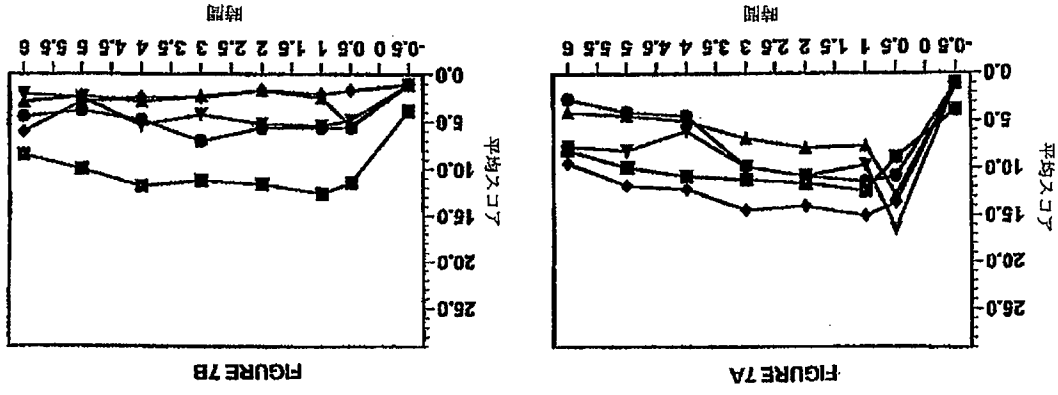
【図5】  
FIGURE 5

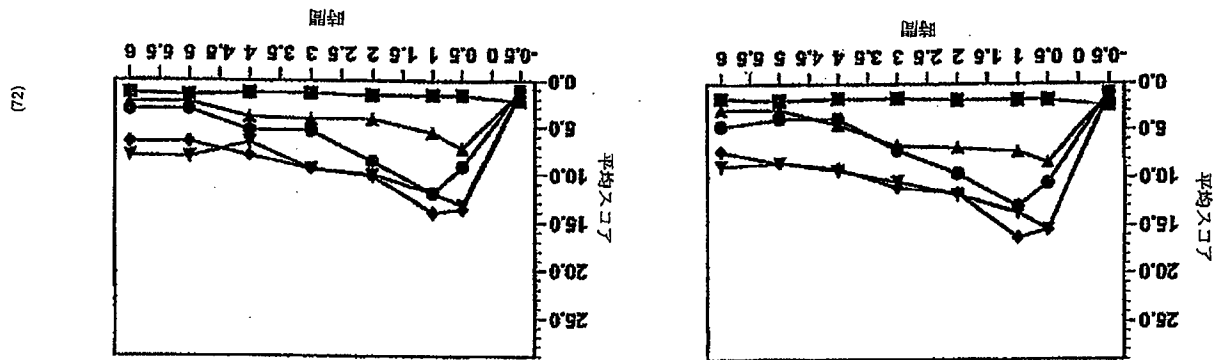


【図6】  
FIGURE 6

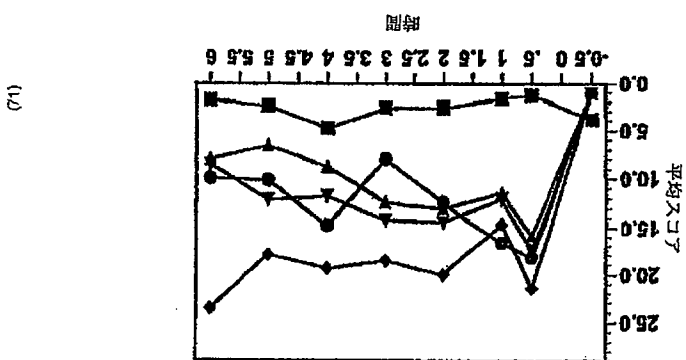


【図7A・B】





【図8】



【図7C】

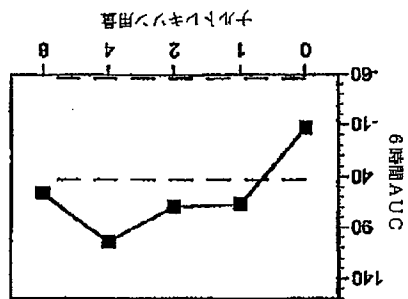


FIGURE 10C

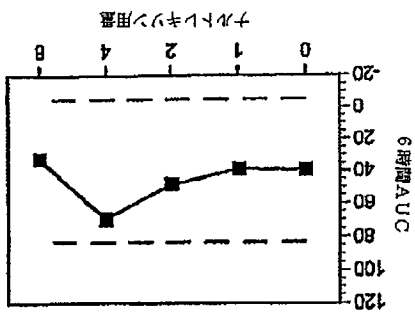


FIGURE 10A

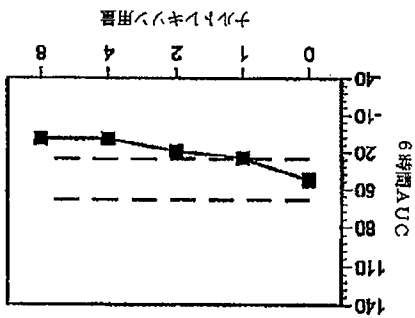


FIGURE 10B

【010図】

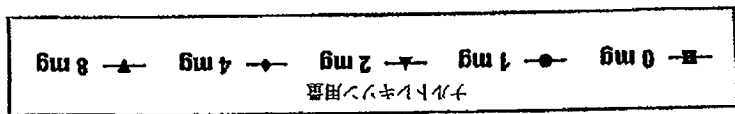


FIGURE 9A

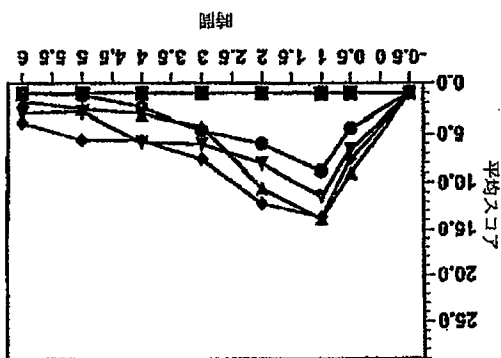


FIGURE 9B

【011図】





## フロントページの続き

(51)Int. Cl. <sup>7</sup>	識別記号	FI	キーワード(参考)
A61P 43/00		A61P 43/00	
(81)指定国	EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, I T, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(CH, GM, K E, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, D K, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, L V, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, U S, UZ, VN, YU, ZW		
Fターム(参考)	4C084 MA20 MA02 MA14 ZA021		
	ZA051 ZA081 ZA021 ZA031		
	ZB111 ZC201 ZC421		
4C086 MA01 MA02 EC21 CB15 CB16			
CB23 DA17 MA02 MA52 MA14			
ZA02 ZA05 ZA08 ZA02 ZA03			
ZB11 ZC20 ZC42			